

4.2003

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
LÄKEMEDELINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND

*Välttämätön yhteistyö – pelisäännöt avoimiksi 3
Ummetuksen hoito 4
Teriparatidi 7
Olmesartanime-
doksimiili 8
Ruoansulatuskanavaan kohdistuneet lääkehaittavaikutukset Suomessa ajalta 1973–2003 9
Lakritsia lääkkeissä ja makeisissa 11
Homeopaattisista lääkkeistä tiivistetysti 13
Kertakäyttöiset*



4.2003

11. vuosikerta
11 årgången
11th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

Hannes Wahlroos 21 Nödvändigt samarbete – öppna spelreglar

Seppo Niemelä 22 Behandling av förstoppning

Biverkningar

Jyrki Vanakoski | Erkki Palva |

Leena Sommarberg 25 Läkemedelsbiverkningar i matspjälkningskanalen i Finland
åren 1973–2003

Medicintekniska produkter

Hely Reinikka-Railo 27 Engångsartiklar och risksituationer i sjukvården

S u m m a r y

Editorial

Hannes Wahlroos 30 Indispensable co-operation – transparent rules of the game
needed

Seppo Niemelä 31 Treatment of constipation

ADR News

Jyrki Vanakoski | Erkki Palva |

Leena Sommarberg 34 Gastrointestinal adverse drug reactions in Finland in
1973–2003

36 Lääkelaitoksen päätöksiä

Hannes Wahlroos

ÖVERDIREKTÖR, PROFESSOR
Läkemedelsverket

Nödvändigt samarbete – öppna spelregler

Den ansedda British Medical Journal (BMJ) offrade i maj¹ rikligt med spaltutrymme åt en diskussion av relationerna mellan läkare, forskare och läkemedelsindustri. Diskussionen föranleddes bl.a. av en metaanalys, redovisad i tidningen, av publiceringen av resultaten av kliniska läkemedelsprövningar sponsrade av läkemedelsindustrin.²

Sammanflätningen av läkemedelsindustri och läkare är ett globalt fenomen. Faktum är att praktiskt taget alla läkemedel som har tagits fram under de senaste 60 åren har utvecklats och producerats just i läkemedelsindustrin. Lika klart är det att nya läkemedel inte har kunnat och inte kan utvecklas utan samarbete med medicinska experter vare sig dessa är forskare eller praktikliniker.

Problematiskt blir samarbetet och utbytet när läkemedelsindustrins forskning, PR-verksamhet (bl.a. i patientorganisationerna), sales promotion, information eller marknadsföring har icke-önskvärda samhällliga följder. Det kan till exempel vara fråga om att befolkningens förtroende för en oberoende läkemedelsförskrivning äventyras, att resultat av läkemedelsprövningar eller publiceringen av dem blir vinklade och att förmåner och gåvor ges, begärs eller godtas, vilket allt samhället har funnit klandervärt.

Oroväckande är t.ex. iakttagelsen i ovannämnda artikel att forskning stödd av läkemedelsindustrin oftare än forskning som får stöd ur andra källor leder till ett slutresultat som gynnar ifrågavarande läkemedelsbolags läkemedel. Detta har inte kunnat förklaras med forskningens kvalitet. Företeelsen antogs ha berott dels på att

olämpliga läkemedel eller doser av dessa har valts för jämförelse, dels på att publiceringen har varit skev.

I Förenta Staterna finns det uppskattningsvis 80 000 läkemedelsrepresentanter, vars verksamhet år 2001 stöddes med en säljstödfinansiering på 19 miljarder dollar³. I Finland är skalan naturligtvis en helt annan. Här har man emellertid i olika sammanhang nödgats utreda gränsen mellan förbudet och tillåtet t.ex. i fråga om resor som bekostats för läkare, eller nyttigheter som överlämnats utan vederlag.⁴

Lagar, myndighetsöversyn och olika instansers självreglering har preciserats, och det kan man göra i fortsättningen också. Ännu viktigare vore det att få till stånd en beteendekod för hela läkemedelssektorn som passar det finländska samhället, täcker olika former av umgänge och betonar öppenhet. Problemsituationerna minskar med ökad öppenhet i samverkan – och det gäller också finansieringen av projekten.

¹ *BMJ Volume 326, 31 May 2003.*

² *Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ 326: 1167–1170, 2003.*

³ *United States General Accounting Office. Prescription drugs: FDA oversight of direct-to-consumer advertising has limitations. GAO-03-177. October, 2002. www.gao.gov/*

⁴ *Lääkintöhallitus 24.6.1985, Dno 6508/03/82; Lääkelaitos 5.2.2001, Dnro 1261/63/2000; Eduskunnan oikeusasiamies 30.12.2002, Dnro 1082/2/99.*

Sammandrag

Seppo Niemelä

DOCENT, AVDELNINGSOVERLÄKARE

Avdelningen för gastroenterologi

Inre kliniken vid Uleåborgs universitets sjukhus

Behandling av förstoppning

Förstoppning förekommer hos 2–20 % av befolkningen. Den är vanligast hos kvinnor och tilltar med åldern. Besvären är hård avföring, lågt antal tarmtömningar och ibland också svårigheter vid tarmtömning. I enlighet med de vanligaste kriterierna avser man med förstoppning en situation där antalet tarmtömningar underskrider 3 i veckan och där avföringen är hård och tarmtömningen ofta kräver ansträngning samt symtomen har förekommit i minst 12 veckor under året. Det har nyligen utkommit både utländska (1) och inhemska (2) översikter över diagnosen och behandlingen av förstoppning.

Orsakerna kan vara faktorer i samband med levnadssätt och diet, strukturella orsaker, vissa läkemedel, endokrina, metaboliska och neurologiska orsaker och sjukdomar (tabell 1). Om förstoppningen börjar eller förvärras då ett nytt läkemedel tas i bruk är det ett diagnostiskt tips. Man har skäl att utesluta organiska orsaker särskilt om symtomen är nya eller förknippas med blod i avföringen, anemi eller magring. Vanligtvis finner man emellertid inte någon tydlig organisk orsak och symtomen anses vara funktionella.

Olika typer av förstoppning

Utgående från symtom och fynd kan en funktionell obstipation klassificeras enligt följande: långsam transport genom tarmen (*slow transit*), funktionsstörning i bäckenbotten (*outlet obstruction*, paradoxal puborektal symtomgrupp, anismus) eller syndromet känslig tarm (*irritable bowel syndrom*) (1, 3, 4, 5). Klassificeringen är till nytta i praktiken även om många patienter har drag av flera olika sorters förstoppning. Anamnes och en klinisk undersökning kompletterad med laboratorieprov, som hemoglobin, fasteblodsocker, hormon som stimulerar tyreoida, blodets kreatin, blodets kalcium och sigmoidoskopi räcker i allmänhet. En undersökning av transit-

tiden och en defekografi kommer ibland i fråga; anal manometri och neurofysiologisk undersökning av analområdet mycket sällan.

Patienter som lider av funktionell obstipation av typen slow transit reagerar dåligt på sedvanlig behandling och så småningom minskar även behovet att tömma tarmen. Förlängd tid för transporten genom tarmen kan konstateras genom en undersökning av transittiden, då patienten sväljer små röntgenpositiva plastbitar som inte smälter i matsmältningskanalen. I den atoniska tjocktarmen (*colon inertia*) fastnar plastbitarna i proximala colon eller på olika sidor om colon, vid funktionella störningar fastnar de i musklerna i bäckenbotten (*outlet obstruction*) i sigma och ändtarmen.

För patienter som lider av förstoppning typisk för funktionsstörning i bäckenbotten är tarmtömningen svår och kräver ansträngning, avföringen känns som om den hade packats ihop i ändtarmen och tarmtömningstätheten kan vara normal, högre än normalt eller lägre. Tarmens transittid är normal eller lindrigt förlängd. Lämpliga undersökningar är defekografi (kontrastmedelsröntgen), anorektalmanometri och elektromyografi (EMG). Genom defekografi kan man konstatera att analfinktern och särskilt puborektalmuskeln inte slappnar av normalt

när patienten tömmer tarmen. Vid manometri och EMG kan man på motsvarande sätt konstatera en paradoxal sammandragning av analfinktern vid tarmtömning. Undersökningarna är situationskänsliga och resultaten inte särskilt specifika. Vid defekografi avslöjas också eventuell reктоcele, enterocele eller prolaps av slemhinnorna i rektum.

Hos en del av de patienter som lider av syndromet känslig tarm är det förhärskande symtomet förstoppning. Typiska för syndromet är magsmärta, svullnad, svårigheter vid tarmtömning, spillningslika fekalier och periodvis diarré med liten volym. Diagnos och behandling av känslig tarm behandlas i en nyligen utkommen inhemsk översikt (6).

Behandling av förstoppning

Utgångspunkten är levnadssättsanvisningar och diet (tabell 2). Till råden om levnadssätt hör utredning och inläring av normal tarmtömning och tarmtömningsvanor. När det gäller råden om diet har en ökning av fibermängden och vattenanvändningen positiva effekter. Vid sidan av näringsfiber kan man använda sig av bulk laxativer. Fibrerna ökar avföringens massa och minskar transittiden i tarmen. I vår näring ingår i allmänhet 15–20 g fiber per dygn, medan den rekommenderade

Tabell 1. De viktigaste orsakerna till förstoppning

Levnadsätt

Litet intag av fiber i näringen
Litet intag av vatten
Brist på motion
Onödig avkoppling av tarmtömningsreflexen

Läkemedel

Kalciumkanalblockerare
Diuretika
Antipsykotika
Antidepressiva
Jämpreparat
Statiner
Antiinflammatoriska analgetika
Opioider
Antikolinergika
Antacider

Metaboliska och endokrina orsaker

Hypotyreos
Diabetes
Dehydrering
Hypercalcemi
Hypokalemi
Uremi

Neurologiska orsaker

Hjämförlamning
Skador i ryggmärgen
Multipel scleros
Parkinsons sjukdom

Orsaker bottnande i tjocktarmen

Strukturella orsaker

blockeringar i tarmen: tumörer
strikturer i någon form
sjukdomar i analområdet

Funktionella orsaker

spastiskt syndrom i bäckenbotten (outlet-obstruktion)
långsam transit i tarmen (slow transit)

Syndromet känslig tarm

mängden är 25–35 g/dygn. Mera fiber får vi genom att öka intaget av grönsaker, rotfrukter, frukter, fullkornsprodukter och kli eller genom att dagligen inta 10–20 g/dygn fiberpreparat som fås på apotek. För personer som lider av förstoppning i samband med syndromet känslig tarm eller t.o.m. funktionell outlet obstruction är detta i allmänhet en tillräcklig behandling. Att öka fibermängden i näringen ger många flatulens och dessa personer kommer

ofta inte upp till en tillräcklig mängd fiber. Hos personer som lider av svår förstoppning av typen slow transit räcker ett ökat intag av fiber oftast till.

Laxativ som huvudsakligen verkar osmotiskt, som laktulos, laktitol, magnesiummjölk och polyetylen glykol (macrogol) är lämpliga när det inte räcker till med att enbart öka fiberintaget. Laktulos och laktitol är disackarider som spjälks upp först genom bakterierna i tjocktarmen, sänker tarmens pH och samlar vätska i tjocktarmen. Eftersom de är snabbverkande lämpar sig laktulos och laktitol bra för att komplettera fibrernas laxativa effekt. Laktulos och laktitol ger också upphov till flatulens vilket begränsar användningen, och effekten av dem räcker ofta inte till för personer som lider av svår förstoppning. Magnesiummjölk orsakar i allmänhet inte flatulens och lämpar sig också för användning i synnerhet som tillägg till fiber. Risken för hypermagnesemi föreligger hos personer som lider av njurinsufficiens.

Macrogol är ett osmotiskt laxativ som inte kännbart absorberas i tarmen (7). Det har redan använts i nästan 20 år som tarmtömningsmedel för tjocktarmen vid koloskopi. Under de senaste åren har man också börjat använda det vid behandling av kronisk förstoppning (7). Macrogol, förpackat i dospåse, blandas i ett glas vatten. Tarmen börjar fungera efter några timmar. Ämnet är effektivt och har i undersökningar och vid användning konstaterats vara säkert (8). Det lönar sig särskilt att använda macrogol för personer som lider av svår slow transit obstipation. Biverkningar kan emellertid förekomma: flatulens, illamående, för mycket diarré och uttorkning samt analinkontinens. Beklagligtvis är läkemedlet rätt dyrt och sjukförsäkringen ersätter det inte.

Laxativer som stimulerar tarmen är senna-, bisakodyl och natriumpikosulfatpreparat. Man har i tidigare prövningar misstänkt att de kan skada tarmens nervsystem (9) och förlama tarmen om man använder dem länge. I senare prövningar har detta inte tydligt kunnat bevisas (10), men man förhåller sig fortfarande försiktigt till långtidsbruk av stimulerande

Tabell 2. Behandling av förstoppning

Lindrig förstoppning

större fibermängd
2 glas vatten extra efter måltiden
bulklaxativ och/eller laktulos eller laktitol

Syndromet känslig tarm och förstoppning

bulklaxativ och dietanvisningar

Syndromet funktionsstörningar i bäckenbotten

inlärnin g av tarmtömningsfysiologi
bulklaxativ
biofeedbackbehandling

Långsam transit i tarmen, svår förstoppning

macrogol och vid behov stimulerande laxativ
biofeedbackbehandling
kirurgisk behandling

laxativ. Tarmtömning med hjälp av dem kan vara kraftig och t.o.m. smärtsam. Natriumpikosulfat kan behändigt doseras oralt i droppform, och man kan pröva ut en dos som passar patienten. Vid svår förstoppning av typen slow transit är oftast macrogol och vid behov använt stimulerande laxativ effektivast.

Prokinetisk cisaprid snabbar upp transittiden i tjocktarmen och hjälper vid förstoppning (11). Cisaprid kan emellertid också orsaka smärtsamma spasmer. Besvärliga interaktioner med vissa andra läkemedel har senare konstaterats i samband med användningen av cisaprid varför användningen av läkemedlet inte längre rekommenderas. Tillsvidare finns det inga prokinetiska läkemedel i Finland som effektivt ökar tjocktarmens motilitet. 5-HT₄-receptor-agonist tegaserod är ett nytt läkemedel, som har konstaterats hjälpa speciellt personer som lider av syndromet känslig tarm av obstipationstyp.

Vid biofeedback strävar man efter att slappa av musklerna i bäckenbotten och återställa musklernas normala aktivitet vid tarmtömning. Man har konstaterat att behandlingen är till nytta speciellt för personer som lider av funktionsstörningar i bäckenbotten (12), även om syndro-

met småningom börjar recidivera efter avslutad behandling (13). Behandlingen ges av fysioterapeuter som studerat denna behandlingsform. Det lönar sig att överväga att på detta sätt behandla väl motiverade patienter för vilka man inte har fått tillräckliga resultat genom en utredning av normal tarmtömning och genom läkemedelsbehandlingar.

Kirurgisk behandling, vanligtvis colectomi och ileorektal anastomos, kommer i fråga hos patienter som har svår förstoppning av typen slow transit som inte reagerar tillräckligt på övriga behandlingar (14).

Litteratur

1. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology* 2000; 119: 1761-76.
2. Arkkila P. Kroonisen vaikean ummetuksen diagnostiikka ja hoito. *Suom Lääkäril* 2002; 57: 1785-89.
3. Bharucha AE, Phillips SF. Slow transit constipation. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 77-95.
4. Rao SSC. Dyssynergic defecation. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 97-114.
5. Jost WH, Schrank B, Herold A, Leiss O. Functional outlet obstruction: anismus, spastic pelvic floor syndrome, and dyscoordination of the voluntary sphincter muscles. Definition, diagnosis and treatment from the neurologic point of view. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 449-53.
6. Silvennoinen J. Lievitystä ärtävään suoleen. *Suom Lääkäril* 2002; 13-14: 1511-14.
7. Andorsky RI, Goldner F. Colonic lavage solution (polyethylene glycol electrolyte lavage solution) as a treatment for chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 261-5.
8. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G ym. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000; 46: 522-6.
9. Smith B. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut* 1968; 9: 139-43.
10. Kiernan JA, Heinicke EA. Senosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience* 1989; 30: 837-42.
11. Van Outryve M, Milo R, Toussein J, Van Eeghem P. "Prokinetic" treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome: a placebo-controlled study of cisapride. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 49-57.
12. Chiotakakou-Faliakou E, Kamm Ma, Roy AJ, Storrie JB, Turner IC. Biofeedback provides long term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. *Gut* 1998; 42: 517-21.
13. Ferrara A, De Jesus S, Callagher JT ym. Time-related decay of the benefits of biofeedback therapy. *Tech Coloproctol* 2001; 5: 131-5.
14. Luukkonen P. Ummetus. Kirjassa: Höckerstedt K, Färkkilä M, Kivilaakso E, toim. *Gastroenterologia*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2000; 53-8.

Sammandrag

Jyrki Vanakoski

ÖVERLÄKARE

Erkki Palva

PROFESSOR, AVDELNINGSCHEF

Leena Sommarberg

FORSKARE

Avdelningen för läkemedelssäkerhet
Läkemedelsverket

Läkemedelsbiverkningar i matspjälkningskanalen i Finland åren 1973–2003

Olika besvär i matspjälkningskanalen hör till de vanligaste medicinska symtomen och det har t.ex. uppskattats att 20–40 % av befolkningen lider av besvär i övre delen av magen. Eftersom magbesvären är så allmänna kan det vara svårt eller rentav omöjligt att skilja på biverkningar av läkemedel och funktionella magbesvär såsom illamående, halsbränna, förstoppning och diarré. På grund av den stora frekvensen av symtom i matspjälkningskanalen kan detta komma till synes som underrapportering av dessa biverkningar, särskilt om biverkningen inte är oväntat kraftig eller allvarlig. Om man emellertid har kännedom om en tydlig eller misstänkt verkningsmekanism som stöder misstankar om att besväret är vållat av ett läkemedel är det betydligt lättare att misstänka eller påvisa ett kausalsamband och att rapportera det. Till Läkemedelsverket har det från år 1973 till slutet av juni 2003 anmälts ca 2 000 biverkningar relaterade till matspjälkningskanalen. Det motsvarar omkring 10 procent av alla nationella biverkningsrapporter.

I detta sammandrag behandlas de allmännaste av de biverkningar vars mekanism är helt eller delvis känd och som dessutom är allvarligast från patientens synpunkt. De rapporterade biverkningarna har

därför i huvudsak avgränsats till olika blödningar och sår och av läkemedelsterapin orsakade infektioner i matspjälkningskanalen eller en förvärring av sådana besvär. Grupperade läkemedelsvis uppvisar biverkningarna i matspjälkningskanalen procentuellt en fördelning som i hög grad är av samma typ som i den allmänna översikten i TABU 3/2003. De tydligaste undantagen utgörs av systemiska infektionsläkemedel (34 % vs 28 %) samt läkemedel för behandling av muskuloskeletal sjukdomar (18 % vs 11 %), i vilka anta-

let biverkningar i matspjälkningskanalen är större än det totala antalet rapporter i hela materialet (Tabell).

På 30 år har det rapporterats sammanlagt 240 blödningar i matspjälkningskanalen, vilka misstänks ha orsakats av läkemedel. I siffran ingår förutom blödningar i matspjälkningskanalen blodkräkningar och diarré. Vidare rapporteras totalt 20 ulcusblödningar, ulcusperforationer och blödningar inom bukhålan, 21 patienter avled som följd av blödning. Överlägset mest blödningar rapporteras i samband med insats

Biverkningar i matspjälkningskanalen rapporterade 1973–2003 till biverkningsregister, fördelning per läkemedelsgrupp

	<i>% av rapporterade läkemedel</i>
<i>Systemiskt verkande infektionsläkemedel</i>	34
<i>Läkemedel för muskuloskeletal sjukdomar</i>	18
<i>Läkemedel för hjärt- och kärlsjukdomar</i>	14
<i>På nervsystemet inverkan läkemedel</i>	14
<i>Läkemedel för sjukdomar i matspjälkningsorganen och ämnesomsättningen</i>	5
<i>Läkemedel för sjukdomar i köns- och urinorganen, könshormon</i>	4
<i>Läkemedel för sjukdomar i andningsorganen</i>	3
<i>Läkemedel för blodsjukdomar</i>	2
<i>Läkemedel för cancer och biologisk behandling av cancer</i>	2
<i>Radioaktiva läkemedelsberedningar</i>	2
<i>Läkemedel för hudsjukdomar</i>	1
<i>Hormonpreparat (ej könshormon)</i>	1
<i>Preparat för bekämpning av parasiter och insekter</i>	1

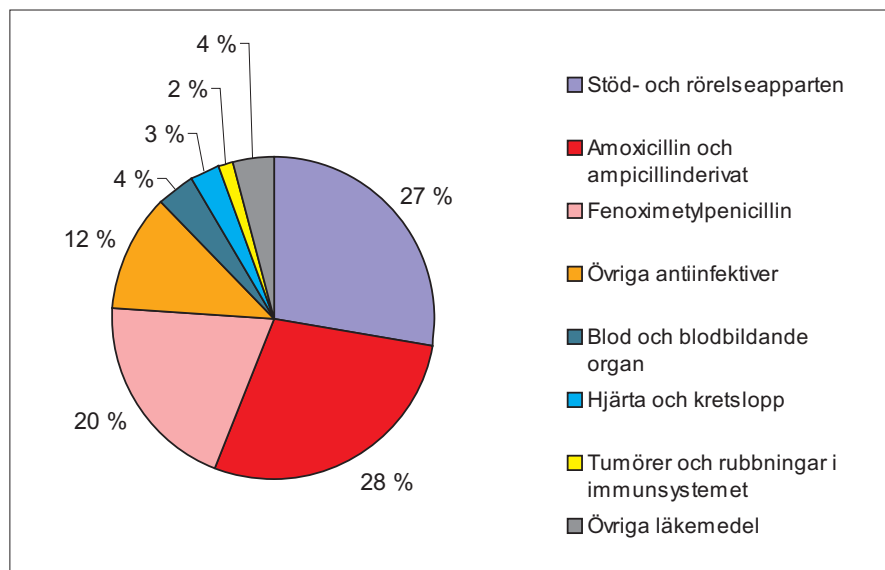
av breda spektriga penicillin, d.v.s. amoxicillin och andra ampicillinderivat (28 % av det totala antalet), men också rapporterna om fenoximetylpenicillin är 20 % av alla rapporter, vilket innebär att penicillinderivaten täcker nästan hälften av de rapporterade fallen. Den överlägset mest använda termen var blodig diarré, och i bara 38 rapporter nämns särskilt infektionen *Clostridium difficile*, d.v.s. pseudomembranotisk kolik eller hemorragisk kolit. Man får emellertid förmoda att pseudomembranotisk kolik i anslutning till *Clostridium difficile* har varit orsakare i huvudparten av fallen vid insats av ampicillinderivat och kefalosporiner. Det är i själva verket intressant att kefalosporiner, särskilt kefuroximaxetil, i material samlat på 1990-talet i sjukhusen i Helsingfors framstår som viktigaste orsakare av *Clostridium difficile*-diarré.

Blockeringen av prostaglandinsyntes i anslutning till verkningsmekanismen hos antiinflammatoriska analgetika och särskilt minskad prostaglandin-E₂-syntes, som skyddar magens slemhinnor, vid användning av antiinflammatoriska analgetika är en känd faktor som kan provocera ulcussjukdom, ulcusperforation samt tarmblödningar. Av rapporterade blödningar, sår och perforationer i tarmområdet har sålunda ungefär en tredjedel haft samband med insats av antiinflammatoriska analgetika, särskilt då kontinuerlig användning med stora doser.

Tarmblödningar och andra motsvarande komplikationer som misstänks vara vållade av antibiotika och antiinflammatoriska analgetika uppgår alltså sammanlagt till över 75 % av alla blödningar i matspjälkningskanalen som har rapporterats till Läkemedelsverket (Figur). Bara 12 fall av blödningar i matspjälkningskanalen har rapporterats för läkemedel såsom heparinderivat och varfarin, som redan genom sin mekanism framkallar benägenhet för blödningar. Likaså finns det bara 4 rapporter på läkemedel som används vid behandling av cancer vilka genom sin verkningsmekanism kan vålla skador på slemhinnorna.

I slutet av 1970-talet och början av 1980-talet hörde frätsår och inflammationer i matstrupen till de vanligaste biverkningarna, varav in-

Blödningar på mag-tarmkanalen enligt läkemedelsgrupp åren 1973–2003



mot 100 rapporterades särskilt beträffande tetracyklin och doxicyklin. Också i fråga om emepron, ett antikolinergt läkemedel som används för att kontrollera ökat urineringsbehov och förbättra urinkontinensen, inkom under samma period ca 40 rapporter om skador på matstrupen. Fallen hade oftast samband med att läkemedlet hade intagits med en alltför liten mängd vätska. Efter att biverkningen och dess orsak hade identifierats slutade rapporteringen av dessa skador i praktiken i mitten av 1980-talet.

I fråga om läkemedel för hjärt- och kärlsjukdomar har 10 blödningsskomplikationer eller sår på matstrupen anmälts. Läkemedelsgruppens rätt stora procentuella andel (14 %) av alla anmälningar har sin förklaring närmast i de allmänna symtomen (magont, illamående, diarré, kräkningar) och gingival hyperplasi orsakad av kalciumblockerare. Beträffande läkemedel som påverkar nervsystemet har symptom i matspjälkningskanalen likaså ofta samband med illamående, kräkningar och diarré vållade av depressionsläkemedel. Bland övriga kända och allmänt rapporterade biverkningar märks magont vid direkt stimulering av matspjälkningskanalens motilinreceptorer genom makrolidantibiotika, d.v.s. erytromycinderivat, samt magont i samband med användning av tetracykliner.

Som sammandrag kan fastställas att trots att symptom i matspjälkningskanalen är allmänna i befolk-

ningen oberoende av läkemedelsanvändning täcker biverkningsanmälningar rörande dessa bara ungefär en tiondel av alla rapporter i Läkemedelsverkets biverkningsregister. Största delen av de misstänkta biverkningarna har samband med magbesvär som bör tolkas som funktionella, men bland de allvarligaste biverkningarna rapporteras i samband med bruk av läkemedel olika typer av blödningar i matspjälkningskanalen i drygt 10 % av det totala antalet rapporter. Bland blödningsskomplikationerna täcker antibiotika i penicillingruppen samt antiinflammatoriska analgetika över 75 % av de rapporterade fallen. Detta bör emellertid inte få leda till tankefel vid misstanke om blödningsskomplikationer i samband med annan medicinering.

Sammandrag

Hely Reinikka-Railo

ÖVERINSPEKTÖR

Avdelningen för medicintekniska produkter

Läkemedelsverket

Engångsartiklar och risksituationer i sjukvården

Råmaterialforskningen och produktutvecklingen för engångsartiklar i hälso- och sjukvården har varit snabb under de två senaste årtiondena eller så. Därigenom har produktivalet blivit mångsidigare och användningsvolymen har ökat. Trots nya kvalitetskrav som under de senaste åren har trätt i kraft inom branschen har antalet anmälda risksituationer ökat. Det här beror naturligtvis också på ökad användning av artiklarna, massproduktion, snabb växling av produktmodeller och god kommunikation.

Att materialets egenskaper har blivit bättre har gjort det möjligt att planera produkter avsedda för ytterst krävande åtgärder. Engångsartiklar ersätter allt mer bl.a. traditionella permanenta instrument, material för läkemedelsadministrering, operationstextiler och största delen av utrustningarna för kirurgi och intensivvård. Innoverade apparaturer för blodkärlskirurgi och endoskopi har snabbat upp åtgärderna och förkortat behandlingssejourerna. De invasiva åtgärderna ökar allt efter som nya redskap och metoder utvecklas. Förträngningar i kärlen åtgärdas med ballongutvidgning och medicinska stenter för förebyggande restenos av kärlförträngningar finns redan på marknaden.

Också engångsartiklar för patientens eget bruk har fått under det senaste årtiondet. Njurpatienter, diabetiker och astmatiker kan nu behandla sig själva och också följa upp behandlingen hemma.

Den inhemska tillverkningen av sjukvårdsmaterial är ringa. Ca 90 % av material vi använder i sjukvården kommer från utlandet. Importvaror är bl.a. alla undersöknings- och åtgärdsakatetrar, slangar, blodkärlproteser, sprutor, nålar, kanyler, sutur och handskar. Kännetecknande för flera produkter är stora produktionsserier, åtgärdsförpackningar bestående av flera produkter som skall användas tillsammans samt delar som skall sammanfogas. Det är nödvändigt att före användning kontrollera och eventuellt testa dessa pro-

dukters funktionsduglighet trots att deras överensstämmelse med kraven har bedömts vid någon angiven institution inom EU-området innan de har sånts ut på marknaden. Att montera produkten i rätt ordning och företa åtgärden enligt bruksanvisningen är en del av trygg användning. Kraven på engångsartiklar gäller bl.a. materialets hållbarhet, fasthet, elasticitet, sterilitet och vävnadskompatibilitet.

De risker som är förknippade med produkterna gäller deras planering, valet av produkt- och förpackningsmaterial och bruksanvisningarnas och varningarnas pålitlighet. Invasiva åtgärder och de engångsartiklar som används vid sådana är ofta förknippade med redan kända risker, och därför har producenterna gett dessa produkter tilläggsanvisningar rörande genomförandet av åtgärderna.

EU:s krav

I EU:s direktiv om medicinteknisk utrustning (1) förpliktas producenterna att följa upp kvaliteten på de marknadsförda produkterna och systematiskt samla in respons på produkterna. Alla medlemsländer i EU har likartade krav på producenternas tillvägagångssätt vid utredning av risksituationer. Utredning av allvarliga fall kräver att användaren noggrant beskriver det inträffade och sparar både den felaktiga produkten och förpackningen för undersökning. Viktig är också använ-

darnas respons till producenten rörande artikelns funktionsduglighet och hållbarhet så producenten kan sätta in korrigeringsåtgärderna rätt. Utan respons från användaren upprepas felen och nya onödiga risksituationer uppkommer.

Anmälningsförfarande

I Finland har användare av hälsovårdsutrustning ända sedan 1986 började anmäla risksituationer orsakade av medicintekniska produkter. Anmälan gjordes då till Medicinalstyrelsen och skyldigheten byggde på den dåvarande lagen om sjukvårdsartiklar. I och med EU-medlemskapet trädde lagen om produkter och utrustning för hälsovården i kraft. Lagen förpliktar både inhemska och utländska producenter, användare och importörer att underrätta Läkemedelsverket om allvarliga risksituationer vållade av produkter och utrustning.

Läkemedelsverket övervakar de medicintekniska produkternas säkerhet, deltar i behandlingen av risksituationer och ger vid behov anvisningar om hantering av en risksituation. Anvisningar om anmälan (2) har getts både producenter och användare. Anmälan görs då en medicinteknisk produkt har lett till dödsfall eller bestående försvagning av hälsotillståndet eller men. Också fall där en allvarlig skada kunde ha uppstått, d.v.s. "nära ögat"-fall skall anmälas.

Ett medlemsland är förpliktat att

använda alla nödiga medel i marknadsövervakningen så att medborgarnas hälsa kan tryggas. Utbyte av informationer mellan myndigheterna (vigilance-systemet) gör det möjligt att följa med alla allvarliga risksituationer i EU-området och att snabba vidta åtgärder. Den nationella myndigheten är förpliktad att bedöma en risksituation som har inträffat i eget land, och behovet och skyndsamheten av åtgärder från fall till fall från patientsäkerhetens synpunkt och med tanke på det nationella hälsovårdssystemets funktionsduglighet.

I en akut risksituation skall patienten behandlas omedelbart och det skall säkerställas att ersättande produkter fungerar. I allmänhet skall utredningen av orsaken till händelsen inledas genast då vårdsituationen tillåter det. Behovet av att anmäla händelsen och sakens skyndsamhet skall bedömas i behandlingsenheten. Om möjligt skall den felaktiga produkten och dess förpackning bevaras för fortsatta undersökningar.

Nationell databas över risksituationer

Läkemedelsverket upprätthåller en databas över anmälda risksituationer (3), följer med producentens åtgärder, bedömer risksituationens betydelse för användaren och beslutar om ytterligare åtgärder. I flertalet fall utreder producenten själv orsakerna till risksituationen, undersöker vid behov produkten och underrättar Läkemedelsverket och användaren om sina åtgärder. De flesta risksituationer som rapporterats till Läkemedelsverket är fall där producenten drar produkten bort från marknaden/användningen. Orsakerna har i allmänhet varit fel som har upptäckts i produktionskontrollen, bruksanvisningarna, produktens sterilitet eller förpackning eller då upprepade användningsfel har konstaterats vid uppföljningen av produktens livscykel. Producentens fortsatta åtgärder leder till bättre produktplanering, materialbyte eller introduktion av en ny produkt på marknaden. Svårast att reda ut är de fall där fel begångna av användaren, patientens dåliga kliniska tillstånd eller vartdera har medverkat till risksituationen.

En försummelse av risksituationsanmälan kan leda till allvarliga följder. Om information om en felaktig produkt inte når fram i tid kan felet upprepas på annat håll. Följden kan för många patienter vara en allvarlig skada, döden, lidande genom förnyad åtgärd eller vid behov ytterligare åtgärder, för att inte tala om kostnaderna.

Anmälan om risksituation

I denna redogörelse granskas risksituationsanmälningar som gjorts till Läkemedelsverket om medicintekniska produkter 1996–2002. Risksituationer med vissa medicintekniska engångsprodukter har utretts för tiden 2000 – maj 2003. Anmälningar har kommit in från inhemska och utländska producenter, EU:s övervakningsmyndigheter och från professionella användare inom finländsk hälsovård. Antalet anmälningar ger inte nödvändigtvis en bild av hur många risksituationer produkterna i verkligheten har framkallat.

På lång sikt (1996–2002) har 724 anmälningar om medicintekniska produkter lämnats in till Läkemedelsverket. De flesta av dessa risksituationsanmälningar gäller medicintekniska engångsprodukter (403) och implantat (268). Antalet risksituationer orsakade av instrument för permanent bruk (53) har hållit sig nästan konstant.

Om risksituationer framkallade av engångsartiklar 1996–2002 kom de flesta anmälningarna från övervakningsmyndigheter i andra länder (46 %). Andelen anmälningar från utländska tillverkare var 32 %, varav de flesta gällde produkter som drogs bort från marknaden. Användarna stod för bara 20 % av anmälningarna.

Antalet allvarliga risksituationer i samband med engångsprodukter tillverkade i Finland har varit ringa, bara 1 % av alla anmälningar.

Anmälningar om engångsartiklar under tiden 2000 – maj 2003

236 risksituationsanmälningar har under den granskade perioden gjorts till Läkemedelsverket beträffande sjukvårdsprodukter för engångsbruk.

De flesta anmälningarna gällde

kärlkirurgiska artiklar och dialysartiklar. Största delen av anmälningarna (67 %) gällde artiklar som inte finns på den finländska marknaden.

På Läkemedelsverket granskas uppgifterna i anmälan och hur allvarlig risken är bedöms från den finländska hälsovårdens synpunkt. Under behandlingen undersöks det, om den anmälda produkten finns på marknaden hos oss, om finländska patienter har åsamkats skada, om följden har varit dödsfall eller allvarlig kroppsskada, om risksituationen har krävt nya åtgärder o.s.v.

Allvarliga risksituationer

Det totala antalet allvarliga risksituationer var 66 och i 33 av dessa fall behandlades en finländsk patient med artikeln i fråga. I Finland har allvarliga risksituationer på några undantag när kunnat behandlas med en ersättande artikel utan bestående men för patienten.

De flesta allvarliga risksituationer för finländska patienter har åsamkats av kärlkirurgiska åtgärder. Den näst största gruppen utgörs av dialys- och infusionsartiklar.

Kärlkirurgiska artiklar

De flesta risksituationsanmälningarna har gjorts beträffande invasiva artiklar för undersökning och behandling av blodkärl. Hit hörde bl.a. katetrar för avbildning av artärer och vener, katetrar för öppning av kärlförträngningar och tromber, styrdon för sådana och kärlstenter.

Om katetrar och styrdon för kärlkirurgi gjordes under den granskade perioden 64 risksituationsanmälningar. 61 % av ifrågavarande artiklar fanns på den finländska marknaden.

Om allvarliga risksituationer vid kärlkirurgiska åtgärder kom 22 anmälningar, och en finländsk patient var part i 16 risksituationer. Av dessa rörde 7 ballongutvidgningar, 3 emboliseringsartiklar, 2 angiografikatetrar och 4 mandriner för katetrar.

Artikeln kan åsamka en risksituation av flera olika skäl. Komplikationer vid ballongutvidgningar är väl kända. Tillverkaren ger i bruksanvisningen besked om försiktighetsåtgärder vid ingreppet.

Dialysartiklar

Om risksituationer vållade av dialysartiklar inkom totalt 36 anmälningar från olika delar av Europa. 23 anmälningar gällde artiklar som finns också på den finländska marknaden, vilket ledde till spårningsåtgärder. Dialysatorer och hemodialyskatetrar har vållat flest risksituationer.

Risksituationer vållades i huvudsak av att dialysatorn inte fungerade och av tilltäppningar av hemodialyskatetrar och blodslangar i dialysskedet. I Finland inträffade 5 allvarliga tilltäppningar av blodslangar.

Av alla anmälda dialysartiklar fanns 64 % på den finländska marknaden. Dessa fall har man lyckats reagera på i tid genom att dra produkterna bort från marknaden. I Finland har spårningen lyckats, eftersom kommunikationen mellan användare och artikelleverantörer fungerar bra.

Sammandrag

I de risksituationer som inrapporterats till Läkemiddelsverket var den allmännaste orsaken ett mekaniskt fel på artikeln, såsom brott, bristning, en lossnad fog eller tilltäppning av apparaten. Materialsvaghet, orenhet, upplösning, förslitning eller inkompatibilitet mellan komponenterna var orsak i 8 % av fallen. En osteril artikel var orsak i 8 % av fallen. Förpackningsfel upptäcktes i allmänhet redan då artikeln granskas före åtgärden. Fel i bruksanvisningar eller påskrifter förekom i 6 % av fallen. Andelen användningsfel var dock liten, bara 3 %. Från Finland har bara två fall av användningsfel anmälts.

I en tredjedel av fallen har orsaken förblivit ouppklarad eftersom artikeln var försvunnen och tillverkaren inte var i tillfälle att undersöka den. Trots att tillverkaren har undersökt en parallellartikel till ifrågasvarande parti har orsaken inte upptäckts.

Tillverkaren har i allmänhet inlett sina korrigeringsåtgärder så fort som uppgift om risksituationen kommit in. Det har bl.a. varit fråga om att effektivisera den inre kvalitetskontrollen, förbättra produktplaneringen eller byta ut delar.

Tillverkaren har lagfäst plikt att

samla in uppgifter om risksituationer i användningen och myndigheterna är förpliktade att utbyta information. Tillverkaren är förpliktad att underrätta kunderna om förändringar i produkten eller bruksanvisningen. Tillverkarna utvecklar hela tiden sina produkter och den nyaste modellen finns tillgänglig allt snabbare. Förändringarna är ofta små förbättringar i material, användnings/drift/egenskaper, fogdelar o.s.v. Dessa föranleder ofta också ändringar i bruksanvisningarna.

Att identifiera och kontrollera risksituationer är en plikt för var och en som arbetar inom hälsovården. Behovet av ett anmälningsförfarande är ännu inte tillräckligt internaliserat. Det återstår mycket att göra för att förbättra kvaliteten på anmälningarna; beskrivningarna av händelserna är inte exakta, produktuppgifterna är bristfälliga, informationen om uppföjningsåtgärder bör ökas, och utredningen av fallet och redigeringen av slutrapporten har alltför ofta stannat på halva vägen. Utbildningen i dessa frågor av tillverkarna, användarna och de europeiska övervakningsmyndigheterna bör effektiviseras.

Det är mycket viktigt att alla allvarliga risksituationer bringas till Läkemiddelsverkets kännedom. Läkemiddelsverket är förpliktad att informera för att skydda medborgarnas hälsa och trygghet. Vid behov kan användningen av en artikel begränsas eller förbjudas och en farlig produkt kan avlägsnas från marknaden. Användarens eller tillverkarens beskrivning av risksituationen bör vara entydig och de uppgifter som lämnas skall vara exakta. Dessa uppgifter sparas i Läkemiddelsverkets risksituationsdatabas och med hjälp av den information som fås där inriktar Läkemiddelsverket forskning och normering på sådana produktområden där brister kommer till synes i produkternas egenskaper eller användningen av produkterna. Läkemiddelsverket berättar om inträffade risksituationer och ger råd för undvikande av risker (www.nam.fi/svenska/tekniska/index.html).

Alla risksituationer skall anmälas så fort som möjligt. Fallen skall först utredas i resp. arbetsenheter. En felaktig artikel skall sparas och vid behov sändas till tillverkaren för

undersökning.

Trots att artikeln i sig, dess användning och sättet att företa åtgärden är kända är kännedom om artikelns egenskaper, granskning av artikeln före användning och framför allt studium av bruksanvisningen faktorer som effektivt förebygger risksituationer.

Trots alla försiktighetsåtgärder och förhandsgranskning av överensstämelsen med kraven kan produkterna ha fel. Om en risksituation tillstöter är det emellertid viktigt att i tid bereda sig på att förhindra motsvarande incidenter på annat håll. Tillverkaren bör med det snaraste få kännedom om fel och brister så att alla korrigeringsåtgärder, varningar och bortdragande från marknaden kan företas snabbt. Att åtgärda risksituationer är ett samarbete mellan användaren, tillverkaren och myndigheterna. Det är genom snabb handling och bra information som det bästa slutresultatet, en god och trygg vård av patienten kan uppnås. En följd av detta är också inbesparing av tid och kostnader i hälsovården.

I betraktande av att engångsartiklar för sjukvården används i stora mängder och att åtgärdena är krävande kan man från de nationella risksituationsanmälningarna sluta sig till att artiklarnas kvalitet har förbättrats och att det är tryggt att använda dem i den finländska hälsovården.

1 Europarådets direktiv 93/42/EEG om medicintekniska artiklar

2 Läkemiddelsverkets anvisning 6/2002 Tillverkarens anmälan om risksituation och anvisning 7/2002 Användarens anmälan om risksituation

3 Läkemiddelsverkets databas över risksituationer

Översättning Mona Martin