

6.2003

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



6.2003

11. vuosikerta
11 årgången
11th Annual volume

S a m m a n d r a g

Ledare

- Erkki Palva 34 Specialtillstånd – hjälp mot brister i tillgången på läkemedel
- Martti Färkkilä 35 Behandling av Crohns sjukdom utvecklas

Biverkningar

- Jyrki Vanakoski | Leena Sommarberg |
Erkki Palva 39 Till Läkemedelsverket anmälda biverkningar på njurar och
urinvägar åren 1973–2003
- Heikki Kauma | Timo Timonen 40 Vårt eget fall av läkemedelsbiverkning
Läkemedelsfeber förorsakad av hydroxikarbamid
- Ulla Närhi | Sanna Viljakainen 42 Läkemedel eller livsmedel?

Om medicintekniska produkter

- Kaisu Hämäläinen 44 Nytt kodningssystem för endoprotomodeller

Om veterinärmedicinska läkemedel

- Liisa Kaartinen 45 Veterinärer nya TABU-läsare
- Jouko Koppinen 46 Anvisning för anmälan om biverkningar av läkemedel
för djur

S u m m a r y

Editorial

- Erkki Palva 47 Special permits to fill the gaps in the availability of
medicines
- Martti Färkkilä 48 New approaches in the treatment of Crohn's disease

ADR News

- Jyrki Vanakoski | Leena Sommarberg |
Erkki Palva 53 Renal and urinary tract ADRs reported to the National
Agency for Medicines during 1973–2003
- Heikki Kauma | Timo Timonen 54 A case of adverse drug reaction
Drug fever caused by hydroxycarbamide
- Ulla Närhi 56 A drug or a foodstuff?

Medical devices

- Kaisu Hämäläinen 58 New coding system for models of endoprosthesis
- 59 Lääkelaitoksen päätöksiä

Sammandrag

Erkki Palva

PROFESSOR, AVDELNINGSCHEF

Avdelningen för läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverket

Ledare

Specialtillstånd – hjälp mot brister i tillgången på läkemedel

Antalet läkemedelspreparat med försäljningstillstånd ökar kontinuerligt i Finland, och följaktligen är urvalet läkemedel som finns att tillgå därmed större än någonsin. Trots detta stöter man ibland på situationer där detta urval inte omfattar en lämplig behandling, utan patientens vård kräver ett läkemedel som inte har försäljningstillstånd. Dyliga undantagsfall har beaktats i läkemedelslagen som erbjuder en möjlighet att av särskilda sjukvårdsmässiga skäl bevilja ett så kallat specialtillstånd för att till patienten överlåta ett dylikt läkemedel som saknar försäljningstillstånd.

Det stora antalet enskilda tillstånd, 17 000 tillstånd årligen, väcker ibland frågor om huruvida det så här ofta finns ett motiverat behov för läkemedelsbehandling som inte har försäljningstillstånd. Till skillnad från vad man ibland hör förmodas visar en närmare granskning av tillstånden emellertid att de i de flesta fall inte i första hand gäller någon speciell eller avvikande behandling, utan en etablerad behandling för en liten patientgrupp.

En del av de läkemedel som säljs med specialtillstånd är sådana som aldrig har haft försäljningstillstånd i Finland, till exempel på grund av att läkemedlet befinner sig i ett så tidigt skede av sin utveckling eller till exempel för att den sjukdom det används för är så ovanlig. Även sådana läkemedel vars försäljningstillstånd av sä-

kerhetsskäl har hävts kan i vissa fall utgöra motiverade behandlingsalternativ för enskilda patienter. Särskilt i dessa fall framhävs den behandlande läkarens ansvar och betydelsen av hans sakkunskap då beslutet om läkemedelsbehandling fattas. Det kan i sådana situationer vara arbetskrävande att samla in relevant information om läkemedlets effekt och säkerhet och uppföljningen av vården kräver större omsorg än normalt.

Det är värt att notera att cirka en tredjedel av alla beslut gällde sådana läkemedel vars försäljningstillstånd har förfallit på grund av beslut fattade av läkemedelsboken. Från marknaden försvinner hela tiden gamla preparat med förhållandevis liten åtgång, som företagen inte längre finner det lönsamt att saluföra. Produktserier och seriernas urval av dosstyrka och läkemedelsform utsätts för en strängare lönsamhetsgranskning än förr. Därför hamnar en del etablerade läkemedelsbehandlingar småningom utanför vårt försäljningstillståndssystem. Ett fenomen som detta drabbar särskilt lätt ett litet språk- och marknadsområde som Finland. Läkemedelsverkets möjligheter att medverka till att hålla dylika läkemedel på marknaden begränsas till att befria dem från årsavgift.

Översättning **Mona Martin**

Sammandrag

Martti Färkkilä

DOCENT, CHEFÖVERLÄKARE

Gastroenterologiska kliniken

Inremedicinska avdelningen

HUCS

Behandling av Crohns sjukdom utvecklas

Även om etiopatogenesen i Crohns sjukdom alltså är odefinierad, har sjukdomen varit föremål för omfattande medicinska studier och nya biologiska medel är nu tillgängliga för kliniskt bruk. De tidigare medicinerna, t.ex. 5-ASA-preparaten, bedöms på nytt. De nya biologiska medicinerna är effektiva men dyra, och de förutsätter en tydligt definierad vårdplan för patienten och framför allt objektiv mätning av vårdåtgärdernas effektivitet och kriterier för fortsatt vård. Vi ser även en förändring i vårdens målsättning, genom att vi dels siktar på att patienten blir symptomfri, och vi har endoskopisk terapi som mål. Det har visat sig att en endoskopisk remission förbättrar patientens livskvalitet, minskar antalet vårdperioder och givetvis även behovet av kirurgiska ingrepp.

Crohns sjukdom är en kronisk tarminfektion som kan omfatta hela digestionskanalen även om engagemang av terminala ileum och proximala kolon är vanligast. Omkring 30% av fallen begränsas till endast tunntarmen och ca. 25% till endast tjocktarmen. Sjukdomen delas in i undergrupper enligt sina kliniska former; strikturerande, fistulerande och non-penetrerande, non-strikturerande eller kolitform (Wienklassificeringen) och följaktligen är den medicinska behandlingen beroende av sjukdomens typ. Enligt nuvarande uppfattning är Crohns sjukdom en störning i den immunoregulatoriska funktionen i tarmen som utlöses, vanligen av en tarminfektion, hos personer med en genetisk disposition för sjukdomen, vilket har som följd att den immunologiska toleransen för tarmens normala bakterieflo-
ra bryts ned. Detta leder till en kroniskt aktiv inflammation varpå den ökade penetrationen av tarmens slemhinna leder till ett "läckage" av antigener som i sin tur aktiverar T-lymfocyter och makrofager i lamina propria. En kroniskt aktiv inflammation leder till skadad vävnad och magsmärtor, diarré och blödning. Crohns sjukdom är 14–15 gånger

vanligare hos förstagsadsläktingar än hos befolkningen i medeltal.

Läkemedelsbehandling

Läkemedelsterapi för Crohns sjukdom är alltså empirisk. Terapi kan indelas i 1) aktivt lugnande av sjukdomen dvs. remissionsinduktion (tabell 1) och 2) upprätthållande av remissionen, (tabell 2). Vårdplanen förutsätter en säker diagnos och utredning av sjukdomens omfattning, aktivitet och eventuella komplikationer. Diagnosen härleds dels på basis av symptomen och i rätt stor omfattning på basis av endoskopisk undersökning. Forskare har utvecklat

ett flertal indirekta mätare som bestäms ur serum eller avföringen och som kan tänkas ersätta den endoskopiska undersökningen, bl.a. kalprotektin-, α 1-antitrypsin och laktoferrinbestämningarna.

Remissionsinduktion

Den primära terapi för Crohns sjukdom utgörs av kortikosteroider (1, 2). Upp till 80% av patienterna har en klinisk remission med oral prednisolon inom 4 veckor (3, 4). Budesonid 9 mg/dygn är nästan lika effektiv för remissionsinduktion som prednison 40 mg, men har mindre biverkningar. Emellertid lämpar sig

Tabell 1. Behandling av Crohns sjukdom. Induktion av remission.

	Primär behandling	Sekundära behandlingar
Ileocekal/ileit sjukdom	Prednison, budesonid	Antibiotika, sulfasalazin, glukokortikoider, azatioprin, infliximab
Kolon/kolorektal sjukdom	1) metronidazol 2) sulfasalazin 3) 5-ASA (post op.)	Antibiotika, glukokortikoider, azatioprin, merkaptopurin, infliximab
Fistulerande sjukdom	metronidazol, azatioprin, merkaptopurin	infliximab

Tabell 2. Upprätthållande av remissionen

	Primär behandling	Sekundära behandlingar
Ileocekal/leit sjukdom	azatioprin, merkaptopurin	metotrexat, infliximab
Kolon/kolorektal sjukdom	metronidazol, sulfasalazin 4–6 g azatioprin, merkaptopurin	metotrexat, infliximab
Fistulerande sjukdom	metronidazol, azatioprin, merkaptopurin, fluorokinolon	infliximab

budesonid endast för vård av Crohns sjukdom i terminala ileum och/eller proximala kolon. Däremot är ingetdera kortikosteroidet mer effektivt än placebo i remissionsterapi. Bland antibiotika märker man metronidazol, som har varit effektiv i vården av kolit eller ileokolit i Crohns sjukdom, men ej i vården av sjukdomen begränsade vid enbart tunntarmen (5, 6). 5-ASA-preparaten har en mycket begränsad effekt i vården av aktiv Crohns sjukdom. Sex randomiserade placebokontrolleradestudier har publicerats om mesalazin i lindrig och medelsvår Crohns sjukdom (7). En signifikant skillnad jämförande med placebo påvisades i de två studier där dosen var ≥ 3.2 g per dygn. När man jämförde mesalazin med prednison, konstaterade man att 5-ASA-preparaten hade märkbart svagare effekt (7). Sulfasalazin och mesalazin lämpar sig bäst i remissionsvården av kolit eller ileokolit i Crohns sjukdom. Ciklosporin har visat sig ineffektiv i vården av det aktiva stadiet av Crohns sjukdom.

I sjukdomens akuta stadium har immunosuppressiv terapi med t.ex. azatioprin eller metotrexat ingen nämnvärd effekt. Immunosuppressiva läkemedel lämpar sig däremot väl för vården av sjukdomen när den är kroniskt aktiv och remissionsvården och vården inleds ofta redan i det akuta stadiet, tillsammans med induktionsläkemedel (se remissionsinduktion).

Hos några patienter medför Crohns sjukdom förhöjda värden av tumörnekrosfaktor alfa (TNF α), som är ett proinflammatoriskt cytokin och som bl.a. deltar i aktiverandet av makrofager och i cytokinsyntes och därmed förstärker inflamma-

tionsresponsen. En chimär humanmusantikropp av IgG-1-typ, infliximab, har gett goda resultat i terapiresistent aktiv medelsvår och svårare Crohns sjukdom. En engångsinfusion (5 mg/kg) gav ett kliniskt terapivar på 81% mot 17% i placebogruppen och remission hos 33% mot 4% av patienterna inom fyra veckor (8). I vården av fistulerande aktiv Crohns sjukdom har man nått goda resultat med infliximab 5 mg/kg iv 0., 2., 6. veckor (9). Cirka 50% av aktiva fistlarna slöts med tre infusioner inom sex veckor.

Remissionsterapi

I de flesta fallen av akut Crohns sjukdom lyckas man inducera remission, men underhållsbehandlingen är betydligt svårare. Tabell 2 visar de läkemedel som används vid remissionen. Mest använd och effektivast är immunomodulatorerna, azatioprin och merkaptopurin samt metotrexat.

Tiopuriner

En metaanalys av azatiopurinet och merkaptopurinet i Crohns sjukdom visar att effekten vid aktiv sjukdom är 3.09-faldig (95% CI 2.35–3.91) och i remissionsterapi 2.27-faldig (95% CI 1.76–2.93) jämfört med placebo (10). Tiopuriner har även visat sig effektiva i fistelterapi och de hör därför till den primära vården av den kroniskt aktiva fistulerande sjukdomen (10). Om doseringen är tillräcklig, kan tiopurinterapi ge en fullständig endoskopisk remission (11). Rekommenderade doser är: azatioprin 2.0–2.5 mg/kg/dygn och merkaptopurin 1–1.5 mg/kg/dygn. Azatioprin är en "prodrug" som metaboliseras

nonenzymatiskt till merkaptopurin, som har något mindre dyspeptiska biverkningar (tabell 3). Allvarliga biverkningar i anknytning till tiopuriner har lett till att ca. 9% av patienterna i de kliniska undersökningarna har avslutat vården. Allergiska reaktioner, benmärgsdepression (2–3%) och inflammation i bukspottskörteln (3–7%) är de vanligaste biverkningarna. I teorin kan merkaptopurinet metabolit tioguanin ha mindre biverkningar än merkaptopurin och azatioprin, med det orsakar å andra sidan leukopeni och en ökning av leverenzymerna samt inflammation i bukspottskörteln (12) samtidigt som man saknar uppgifter om läkemedelssäkerheten på längre sikt. Den primära underhållsbehandlingen för en omfattande, kroniskt aktiv eller ofta återkommande form av Crohns sjukdom är azatioprin eller merkaptopurin.

Metotrexat

Om patienten inte tål tiopuriner kan man alternativt använda metotrexat. Det finns dock avsevärt mindre belegg för dess effektivitet jämfört med azatioprin eller merkaptopurin. Vid steroidbehandling (dosering ≤ 12.5 mg/dygn, över 3 mån) av en kroniskt aktiv sjukdom kunde man konstatera att 39.4% av de patienter som hade fått metotrexat intramuskulärt (25 mg/vka) nådde remission och kunde avsluta steroidbehandlingen medan motsvarande tal i placebogruppen var 19.1%. Studien omfattade dock endast 40 veckor och endoskopisk kontroll saknade (13). Bland patienter som tidigare reagerat på metotrexat, hölls sjukdomen i remission hos 65% med underhållsbehandling bestående av 15 mg metotrexat/vecka intramuskulärt medan motsvarande tal i placebogruppen var 39% (14).

Aminosalicylsyra

Mesalazinpreparatens effekt i vården av Crohns sjukdom är oklar. Om underhållsbehandlingen har publicerats 9 randomiserade placebokontrollerade studier med sammanlagt 1 500 patienter (15). Antalet relaps i placebogruppen varierar mellan 32 och 71% (medelvärde 53%) och i vårdgrupperna mellan 22 och 64% (45%). Sex av studierna gav ingen statistisk skillnad mellan kontroll-

Tabell 3. Vanliga biverkningar av läkemedel för Crohns sjukdom

<i>Sulfasalazin</i>	<i>Huvudvärk, buksmäta, illamående, hudutslag, feber, hepatit, hemolytisk anemi, leukopeni, agranulocytos, pankreatit</i>
<i>Mesalazin</i>	<i>Huvudvärk, illamående, diarré, pankreatit, hepatit, nefrotoxicitet</i>
<i>Kortikosteroider</i>	<i>Månansikte, akne, osteoporos, viktminskning, stria, hypertoni, hyperglykemia, katarakt</i>
<i>Tiopuriner</i>	<i>Illamående, buksmäta, hudutslag, leukopenia, pankreatit, hepatit</i>
<i>Metotrexat</i>	<i>Nausea, buksmäta, benmärgsdepression, stomatit, trötthet, feber, hepatit, pneumoni, teratogenicitet</i>
<i>Infliximab</i>	<i>Infusionrelaterade reaktion, dyspné, hudutslag, urtikaria, anafylaktiska reaktion, illamående, diarré, buksmäta Fördröjd reaktion: predisposition för infektioner, opportunistiska infektioner, förhöjda levervärde, autoantikroppar, lupusliknande syndrom</i>

gruppen och vårdgruppen. Dygnsdoserna varierade mellan 1 och 4 g, i medeltal 2.4 g. Metaanalysen (16) presenterade inte någon skillnad mellan mesalazingruppen och placebogruppen i studier där man undersökte mesalazinets effekt i underhållandet av remission. Endast i behandling efter kirurgiska operation visade sig 5-ASA-preparaten mer effektiva än placebo i underhållandet av remissionen.

Det är skäl att göra en ny och kritisk bedömning av 5-ASA-preparatens roll i behandlingen av Crohns sjukdom avseende den påvisade nyttan. Vilka är alltså indikationerna för dessa preparat i Crohns sjukdom? För aktiva Crohns sjukdom kan sulfasalazin med mycket stora doser (4–6 g/dygn) för lindrig eller medelsvår inflammation i kolon vara effektiv. Mesalazindoser över 3 g för Crohns sjukdom i ileum kan vara effektiv (17). Det enda otvetydiga be-lägget för mesalazinets effekt är i behandling av postoperativ relaps med doser över 3 g/dygn, varför man inte kan motivera nuvarande praxis med omfattande oriktad underhållsbehandling i Crohns sjukdom.

Infliximab

Infliximabs effekt och säkerhet i underhållsbehandlingen av Crohns sjukdom är föremål för en publicerad undersökning som omfattar 335 patienter (18), vars CDA index var 220–400 och som reagerade på den första infliximabinfusionen

(5 mg/kg) 2 veckor efter infusionen. Dessa patienter utgjorde 59% av det ursprungliga antalet. Patienterna randomiserades i tre behandlingsgrupper av vilka en fick placebopreparat, en annan infliximab vecka 2 och vecka 6 samt ytterligare två doser med 8 veckors mellanrum. Den tredje gruppen fick samma induktionsbehandling, men doser på 10 mg/kg med 8 veckors mellanrum i underhållsbehandlingen. Antalet patienter i remission analyserades vecka 30 och vecka 54 utreddes antalet patienter med relaps. I placebogruppen var 21% av patienterna i remission, medan motsvarande tal i grupp II (underhållsbehandling 5 mg/kg) var 39% och i grupp III (10 mg/kg) 45%. Infliximabbehandlingen (grupperna II och III) var 2.7 (95% CI 1.6–4.6) gånger effektivare än placebo, medan 5 och 10 mg/kg doseringen inte statistiskt skilde sig från varandra. Biverkningar var relativt allmänna och 9% av patienterna avbröt behandlingen. Ungefär 32% av patienterna hade infektioner som förutsatte antimikrobmedicinering och 4% hade allvarliga infektioner. Hos 17% av patienterna förekom infusionsreaktioner. På basis av den aktuella undersökningen har patienter med aktiv Crohns sjukdom, som inte tidigare har behandlats med infliximab, en sannolikhet på 23% (5 mg/kg) att gå i remission vid vecka 30. Läkemedlets effekt och effektens duration påverkas bl.a. av antigener vars bildning sti-

muleras av infliximabinfusionen (19).

Antigenerna ökar även risken för en infusionsreaktion. Produktionen av antigener påverkas i sin tur av den immunomodulativa medicineringen: kortikosteroider, tiopuriner och metotrexat och dessas dosering. Patienter som behandlas med immunomodulativa preparat har färre infusionsreaktioner och uppvisar bättre behandlingsresultat samt en längre duration. Utöver produktionen av antigener har tobaksrökning en märkbart försvagande effekt på både azatioprin och infliximab, till den grad att man kan ifrågasätta huruvida en patient med Crohns sjukdom som röker alls skall behandlas med dessa läkemedel.

När är infliximabbehandlingen då befogad? Enligt europeiska (20) och amerikanska (21) vårdrekommendationer är infliximab i första hand avsett för patienter som inte reagerat tillfredsställande på andra läkemedel (kortikosteroider och immunomodulativa preparat) och i fall där immunomodulativa preparat inte kan användas p.g.a. svåra biverkningar och sjukdomen inte kan behandlas med kirurgi eller där patienten har en fistulerande sjukdom som inte reagerar på normal behandling (20). Däremot har kriterierna för underhållsbehandlingen förändrats jämfört med tidigare europeiska rekommendationer. Om induktionsbehandling har en otvetydig verkan är den befogad, men för patienter som inte blir bättre är det inte befogad att fortsätta behandlingen. Om kontraindikationer finns icke tillräcklig immunomodulerande behandling är förutsättning för att börja infliximabbehandling.

Övrig läkemedelsbehandling för Crohns sjukdom

Patienter med Crohns sjukdom kan ha andra faktorer bakom symptomen än aktivering av sjukdomen. Den diarré som uppträder efter resektion av terminala ileum kan bero på malabsorption av gallsyra, vilket effektivt kan behandlas med kolestyramin eller kolestipol. Vid en omfattande resektion av tunntarmen kan man använda fiberpreparat och loperamid för att bromsa upp transit-tiden i tunntarmen och minska före-

komsten av diarré samt för att öka vätskeabsorptionen.

En ersättning av fettlösliga vitaminer indikeras då ett bristtillstånd är uppenbart. Funktionella magbesvär förekommer lika ofta hos patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar som hos kontrollpersoner.

I framtiden

Crohns sjukdom kommer i större utsträckning att vårdas med en mer individuell kombinationsbehandling i framtiden. Även om vi idag inte kan bota Crohns sjukdom, kan merparten av patienterna bli symptomfria i ett tillstånd av långvarig remission. En endoskopisk remission minskar patientens symptom, förbättrar livskvaliteten och minskar behovet av sjukhusvård och kirurgisk vård. Sjukdomen förkortar inte patientens livslängd.

Litteratur:

1. Summers RW, Switz DM, Session JT. National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77:847-869.
2. Malchow H, Ewe K, Brandes JW. European Cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86:249-266.
3. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H et al. A comparison budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331:842-845.
4. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG and the Global Budesonide study group. Oral Budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. *GUT* 1997;41:209-214.
5. Ursing B, Alm T, Barnaby F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease.:the Cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982;83:550-562.
6. Blichfeldt P, Blomhoff JP, Myhre E et al. Metronidazole in Crohn's disease.: a double blind cross-over clinical trial. *J Gastroenterol* 1978;13:123-127.
7. Sandborn WJ, Feagan BG. Review article. Mild to moderate Crohn's disease.-defining the basis for new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:263-277.
8. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer B et al. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Eng J Med* 1997; 337:1029-1035.
9. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Eng J Med* 1999;340:1398-1405.
10. Pearson DC, May GR, Frik GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;37:123-131.
11. D'Heans G, Geboes K, Ponette E et al. Healing of severe recurrent ileitis with azathiopurine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-1481.
12. Herrlinger KR, Kreisel W, Schwab M et al. 6-thioguanine-efficacy and safety in chronic active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:503-508.
13. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Eng J Med* 1995;332:292-297.
14. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for maintenance of remission in Crohn's disease. *N Eng J Med* 2000;342:1627-1632.
15. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J et al. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease. A systematic review. *Dig Dis Sci* 2002;47:471-488.
16. Camma G, Guinta M, Rosselli M et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-1473.
17. Sands BE. Crohn's disease. In book: Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases. 7. edition. Editors Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Saunders 2002. 2005-2038.
18. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.
19. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Eng J Med* 2003;348:601-608.
20. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European Guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:1-11.
21. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-2972.

Översättning Peter Sundholm

Sammandrag

Jyrki Vanakoski

ÖVERLÄKARE

Leena Sommarberg

FORSKARE

Erkki Palva

PROFESSOR, AVDELNINGSCHEF

Avdelningen för läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverket

Om biverkningar

Till Läkemedelsverket anmälda biverkningar på njurar och urinvägar åren 1973–2003

Njurarna är ett av de viktigaste organen för kroppens hela blodomlopp. Läkemedelsbiverkningar på njurarna kan få allvarliga följder eftersom cirka 25 % av kroppens blodcirkulation går via njurarna och njurarna bidrar till att ur kroppen avlägsna olika främmande ämnen och slaggämnen som följer med födan. Enligt vissa uppskattningar berör 2–3 % av alla läkemedelsbiverkningar njurarna och urinvägarna. Uppskattningen stöds av de biverkningsanmälningar som Läkemedelsverket har fått in under perioden 1973–september 2003 (17 608 st.). Av dessa gällde 2,1 % njur- eller urinvägsbiverkningar.

Liksom biverkningar på andra organgrupper kan njurtoxiciteten indelas i dosoberoende och oförutsägbara reaktioner (idiosynkratisk njurtoxicitet) och förutsägbara dosberoende biverkningar (toxicitet i anknytning till dosens storlek). Direkt toxicitet är i regel förknippad med antingen en direkt skada på njurvävnaden eller ändringar i njurarnas blodcirkulation, orsakade av läkemedlet. Bland läkemedel som är kända för att beroende på dos orsaka njurskador finns bland annat antibiotika i aminoglykosidgruppen, läkemedel för infektionsbehandling eller immunosuppression (amfotericin, ciklosporin och vankomycin), vissa cancerläkemedel (ifosamid, fluorouracil, cytarabin och tioguanin), icke-steroidala antiinflammatoriska analgetika och paracetamol samt litium. I praktiken kan samma

läkemedelsgrupper även orsaka idiosynkratiska reaktioner. Om patienten lider av njurinsufficiens i anknytning till sin primära sjukdom så förvärras njursvikten bland annat av läkemedelsgrupper som ACE-hämmare, aminoglykosider, antiinflammatoriska analgetika, kontrastmedel samt angiotensinreceptorblockerare.

De oftast anmälda symtomen och diagnoserna i samband med biverkningar på njurar och urinvägsorgan var (de rapporterade termerna inom parentes) symtom som tyder på njurinsufficiens, (förhöjt kreatinin i serum, albuminuri och onormal njurverksamhet) 69 anmälningar, smärta vid urinering 66 anmälningar, symtom eller diagnoser som tyder på direkta njurskador (akut eller kronisk njurinsufficiens, anuri, uremi, nefrotiskt syndrom) 63 anmälningar, histologiska njurskador (interstitiell nefrit, nefrit, tubulär nekros och *minimal change* -glomerulonefrit) 29 anmälningar, urinretention 29 anmälningar, hematuri 27 anmälningar och urininkontinens 16 anmälningar. Av de rapporterade symtomen kan till exempel hematuri anses ganska ospecifik, eftersom den utom med det använda läkemedlet även kan ha att göra med till exempel en akut urinvägsinfektion och neoplasmer i njurar eller urinvägar.

Mellan enskilda läkemedel och läkemedelsgrupper fördelas anmälningarna förhållandevis jämnt. Klara biverkningstrender var de stegrade kreatininvärdena i samband med användningen av ACE-hämmare

(14 anmälningar), njurskador och symtom på sådana i samband med cancerläkemedel och ciklosporin (14 anmälningar), urineringsmärtor eller sveda vid urinering i samband med användning av tolfenamsyra (31 anmälningar), förhöjda kreatinivärden i serum eller albuminuri i samband med användningen av aurotiomalat vid behandling av reumasjukdomar (10 anmälningar). Anmälda biverkningar av antibiotika gällde oftast interstitiell nefrit, stegrade kreatinivärden i serum, njurskador eller symtom på begynnande njurskada i samband med användningen av bredspektriga penicillinderivat, kefalosporiner och aminoglykosider (20 anmälningar).

På basis av ovannämnda biverkningsanmälningar kan man konstatera att njurbiverkningarna i kliniskt bruk, särskilt av de läkemedel som har varit i bruk länge, är väl kända och att inga nya signaler relevanta för läkemedelssäkerheten kan skönjas i de anmälda njur- och urinvägsbiverkningarna. Utvärderingen av njurbiverkningar eller signaler som tyder på sådana skall därför i fortsättningen fokusera speciellt på nya läkemedel, särskilt sådana som ansamlas i njurarna eller som lämnar kroppen via njurarna. Allmänt taget är det skäl att följa den dosberoende toxiciteten särskilt noga, och att rapportera varje misstänkt njurreaktion till Läkemedelsverket.

Sammandrag

Heikki Kauma

DOCENT, SPECIALISTLÄKARE

Timo Timonen

ML, SPECIALISTLÄKARE

Inre medicinska kliniken
Uleåborgs universitetssjukhus

Om biverkningar

Vårt eget fall av läkemedelsbiverkning **Läkemedelsfeber förorsakad av hydroxikarbamid**

Feber är en ovanlig läkemedelsbiverkning, även om man har uppskattat att den förekommer hos upp till 10 % av alla sjukhuspatienter (1). Det kan vara svårt att etablera ett samband mellan feber och ett enskilt läkemedel, eftersom feber är ett så vanligt symtom, patienten samtidigt kan få flera olika läkemedel och eftersom också läkemedel som använts länge kan ge upphov till feber. Genom en tidig diagnostisering av läkemedelsfeber kan man undvika många onödiga och dyra undersökningar. Vi beskriver här en patient med symtom som diagnostiserades som läkemedelsfeber förorsakad av hydroxiurea, d.v.s. hydroxikarbamid. I tidigare litteratur har bara enstaka motsvarande fall beskrivits.

Vårt fall

Vår patient är en 55 år gammal man som omkring sju år tidigare fått diagnosen hypereosinofilt syndrom med hudmanifestation. Mängden eosinofila leukocyter i blodet låg då diagnosen ställdes på nivån $1500 \times 10^6/l$. Den undersökta hade inga andra primärsjukdomar och i hans sjukdomshistoria fanns inte heller några tendenser till allergi. Det hypereosinofila syndromet hade behandlats med oral prednisolon. Dosen hade emellertid inte kunnat sänkas under 15 mg per dygn och eftersom patienten också utvecklade osteoporos beslutades att hydroxikarbamid skulle inkluderas i behandlingen. Dosen prednisolon var 15 mg/dygn fram till den 31.7 varefter dosen minskades med 5 mg. Samtidigt påbörjades hydroxikarbamidbehandlingen med en dos på 500 mg två gånger om dagen. Enligt planen skul-

le dosen halveras efter 10 dagar.

Den 18.8, d.v.s. knappt tre veckor efter behandlingen fick patienten hög feber (39°C), huvudvärk och värk i muskler. Illamående, kräkningar, hudförändringar eller ledbesvär förekom inte. Då patienten dagen därpå anlände till sjukhuset hade han feber ($39,3^\circ\text{C}$), men hans allmäntillstånd var trots det rätt bra. Bindehinnorna i ögonen var blodsprängda. Nackstelhet eller andra neurologiska fynd kunde inte konstateras. Patienten togs in för vård på infektionsavdelningen.

Vid ankomsten var laboratorieresultaten alldeles normala. Sänkan låg inom referensintervallet (7 mm/t) och halten CRP var något förhöjd (33 mg/l). Blodbilden var normal, totaltalet leukocyter var $6,9 \times 10^9/l$ och vid differentialräkning av dem konstaterades 81 % neutrofila granulocyter, 9 % lymfocyter, 8 % monocyter, 1 % eosinofiler och 1 % basofiler. Serumets levervärden låg inom referensintervallet, men halten laktatdehydrogenas var något förhöjd (508 U/L). Standardundersökningar av ryggmärgsvätskan visade inga avvikelser och också bakteriefärgning och -odling gav negativt resultat liksom PCR-tekniken för nukleinsyror från herpes simplex- och enterovirus. Inga antikroppar mot sorkfeber eller tularemi kunde konstateras i serumet liksom inga betydande fynd kunde konstateras vid serumscreening för antikroppar mot virus. Röntgen av näsans bihålor och lungorna visade inget avvikande.

CRP var som högst den 20.8 (45 mg/l) och sänkan steg till 31. Hydroxikarbamidbehandlingen avbröts vid ankomsten till sjukhuset, men prednisolonbehandlingen fortsattes.

Febern lade sig inom ett par dygn, den 20.8 var febern som högst $39,7^\circ\text{C}$, den 21.8 var den $37,2^\circ\text{C}$ och på utskrivningsdagen den 22.8 $36,8^\circ\text{C}$.

Den 26.8 tog patienten på prov en 500 mg:s tablett hydroxikarbamid. Strax därefter fick patienten feber med frossbrytningar och samtidigt fick han en kraftig huvudvärk, totalt påminde alltså symtomen i hög grad om de som han haft tidigare.

Resonemang

Vi presenterar en patient hos vilken hydroxikarbamid uppenbart gav upphov till läkemedelsfeber. Just det faktum att upprepad exponering framkallade en likartad reaktion stöder hydroxikarbamidets roll. Inte heller kunde någon annan orsak till febern konstateras. Speciellt kunde man inte påvisa någon hjärnhinneinflammation orsakad av virus – vilket symtomen hade passat väl in på.

Hydroxikarbamid är ett oralt cytostatikum. Det har använts sedan 60-talet. Dess effekt baserar sig på inhibition av DNA-polymeras. Hydroxikarbamid används inom hematologin framför allt vid behandling av kroniska myeloproliferativa sjukdomar, men också vid palliation av akut myeloblastleukemi och i jättedoser i samband med autologa stamcellstransplantationer vid hematologiska och icke-hematologiska maligniteter (2). Det används för behandling av sicklecellanemi (3) och därutöver tillsammans med annan behandling vid exempelvis psoriasis och HIV-infektion. Läkemedlet absorberas bra, uppnår den maximala halten i blodet på omkring två timmar och avlägsnas ur organismen på

24 timmar. Läkemedlet elimineras via njurarna. Den vanliga dygnsdosen är 0,5–3 g, beroende på patient och indikation, men jättedoserna för att uppnå aplasi kan vara upp till 100 mg i dygnet per kilogram kroppsvikt (4). Läkemedlet är i allmänhet väl tolererat och tack vare dess korta halveringstid är dosen i allmänhet lätt att titrera. De kända biverkningarna är benmärgsdepression och cytopeni orsakat av detta, symtom i magtarmkanalen, nedsatt njurfunktion och hudreaktioner.

Feberreaktioner har beskrivits som ovanliga biverkningar vid användning av hydroxikarbamid (5, 6, 7, 8, och 9). En upprepad exponering för att fastställa biverkningen har däremot förekommit bara i en del av de rapporterade fallen. I vissa fall har symtomen inkluderat influensaliknande symtom och – som i vårt fall – muskelvärk och frossbrytningar. Hos två psoriasispatienter komplicerades situationen av palpabel purpura som histologiskt motsvarade nekrotiserande småkärlsvaskulit (5). I de rapporterade fallen har tiden mellan det att läkemedelsbehandlingen inleddes och febern bröt ut varierat kraftigt. Lossos och Matzner beskriver en patient med essentiell trombocyt, hos vilken febern steg redan 12 timmar efter att läkemedelsbehandlingen inleddes. Moschella och Greenwald (5) beskriver 60 psoriasispatienter som behandlades med hydroxikarbamid och som följdes upp i 18 månader. Sex patienter fick läkemedelsfeber (hos två av dessa dessutom hudvaskulit), som i samtliga fall började inom sex veckor efter att läkemedlet hade satts in. Typiskt gick febern ner inom ett par dygn efter att läkemedlet hade satts ut.

Läkemedelsfeber kan utlösas av nästan vilket läkemedel som helst. De till antalet flesta fallen har förekommit i samband med antibiotikabehandling. I sin översikt räknar Johnson och Cunha (1) bland de läkemedelssubstanter som allmänt ger upphov till läkemedelsfeber upp bl.a. amfotericin B, fenytoin, interferon, kefalosporiner, kinidin, penicilliner, salicylater och sulfonamider. Mackowiak och LeMaistre (10) rapporterar 148 läkemedelsfeberepisoder under åren 1959–1986. Av dessa var 51 episoder samlade på två sjukhus i Dallas och resten var från litteratu-

ren. I artikeln nämns nästan 60 olika läkemedel som utlöser febern – bland dessa hydroxikarbamid. På listan finns också gamla läkemedelssubstanter som alfa-metyldopa, prokainamid och cimetidin. Tiden mellan att läkemedlet sattes in och febern började varierade kraftigt, i snitt var den 21 dygn (medianen 8 dygn). Den här tiden var betydligt kortare vid feber i anslutning till cytostatika (i snitt 6 dygn) än för andra läkemedelsgrupper. Den genomsnittliga tiden tills febern steg vid antibiotikabehandling var ca 8 dygn. Så gott som alltid slutade läkemedelsfebern inom 2–3 dygn efter att läkemedlet hade satts ut. Bara i få fall åtföljdes febern av eosinofili i blodet (22 %) eller eksem (18 %), i vart fjärde fall förekom värk i muskler, huvudvärk hos 16 %, Om eosinofili förekom var den vanligen lindrig. Benägenhet för atopi, kvinnligt kön eller hög ålder ökade inte risken för läkemedelsfeber. Forskarna observerade inte någon typ av feber specifik för läkemedelsfeber.

Det saknas exakt information om hur allmän läkemedelsfeber är som biverkning. En bedömning är att feber som enda biverkning står för 3–5 % av alla läkemedelsbiverkningar (11). Troligt är att läkemedelsfeber åtminstone vid betalaktamer förekommer betydligt oftare.

Det är skäl att misstänka läkemedelsfeber i anslutning till antibiotikabehandling om febern under en lång antibiotikabehandling – som räcker flera veckor – fortsätter eller stiger på nytt och om det inte finns någon naturlig förklaring till febern, så som antibiotikaassocierad diarré, abscess eller endokardit. Diagnosen är ofta enkel om patienten samtidigt har eksem eller eosinofili. Vid läkemedelsfeber är patientens allmäntillstånd oftast gott, med beaktande av febernivån, men samtidigt utesluter inte frossbrytningar och andra allmänna symtom möjligheten för läkemedelsfeber (1). Vid läkemedelsfeber kan det förekomma leukocytos, till och med avsevärt förhöjda sänka och CRP och en lindrig förhöjning av leverns enzyvärden.

Vilken mekanism som gör att ett läkemedel orsakar feber är oklart. Även om det finns olika sådana mekanismer – och detta stöds av den betydande variation i den exponerings-

ringstid som krävs och av det att så olika läkemedel kan orsaka feber – anses den mest allmänna vara immunologiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner orsakade av läkemedlet (1). Det har framförts att ett läkemedel eller dess metabolit kan fungera som haptent och tillsammans med organismens egna proteiner bilda antigena strukturer. Antigen-antikroppskomplexen kan i sin tur frigöra endogena pyrogener och orsaka feber. En annan möjlighet är att ett läkemedel eller dess metabolit direkt reagerar med vävnadsproteiner och ger upphov till att pyrogener frigörs. Den tredje möjligheten är ett fördröjt cellmedierat immunsvär. Om antikroppar mot läkemedlet kan observeras i blodet kan det stöda möjligheten för läkemedelsfeber, men avsaknaden av sådana utesluter inte möjligheten.

Litteratur

1. Johnson DH, Cunha BA. Drug fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 85-91.
2. Vaughan WP, Bierman PJ, Reed EC ym. High-dose hydroxyurea in autologous bone marrow transplantation: a promising "new" agent. *Semin Oncol* 1992; 19: 110-115.
3. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR, for The Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-1322.
4. Petti MC, Tafuri A, Latagliata R et al. High-dose hydroxyurea in the treatment of poor-risk myeloid leukemias. *Ann Hematol* 2003; 82: 476-480.
5. Moschella SL, Greenwald MA. Psoriasis With Hydroxyurea. An 18-Month Study of 60 Patients. *Arch Dermatol* 1973; 107: 363-368.
6. Folan DW. Severe reaction to hydroxyurea. *Cutis* 1977; 20: 95.
7. Bauman JL, Shulruff S, Hasegawa GR et al. Fever Caused by Hydroxyurea. *Arch Intern Med* 1981; 141: 260-261.
8. Blonk MC, Ossenkoppele GJ. Hydroxyurea as a cause of drug fever in chronic myeloid leukemia. *Neth J Med* 1988; 32: 240-2.
9. Lossos IS, Matzner Y. Hydroxyurea-induced fever: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 132-3.
10. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug Fever: A Critical Appraisal of Conventional Concepts. An Analysis of 51 Episodes in Two Dallas Hospitals and 97 Episodes Reported in the English Literature. *Ann Intern Med* 1987; 106: 728-733.
11. Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever. *JAMA* 1981; 245: 851-854.

Sammandrag

Ulla Närhi

FAD, ÖVERPROVISOR
Avdelningen för läkemedelssäkerhet
Läkemedelsverket

Sanna Viljakainen

TEKN.DR., ÖVERINSPEKTÖR
Enheten för livsmedelstillsyn
Livsmedelsverket

Läkemedel eller livsmedel?

Konsumenterna har på sista tiden konfunderats av preparat som till sin sammansättning förefaller vara läkemedelsaktiga, men som säljs också på andra ställen än apotek. Vad är det för preparat? Var går gränsen mellan livsmedel och läkemedel och vem övervakar de här preparaten? I denna artikel försöker vi belysa lagstiftning och myndighetsövervakning när det gäller försäljning och marknadsföring av livsmedel och läkemedel.

Vad är läkemedel...

Ett läkemedel är ett preparat eller ämne vars syfte är att antingen invärtes eller utvärtes läka, lindra eller förebygga en sjukdom eller symtom på en sjukdom hos en människa eller ett djur. Som läkemedel betraktas också preparat eller ämne som används utvärtes eller invärtes för att klarlägga orsaken till ett hälsotillstånd eller en sjukdom eller alternativt för att återställa, korrigera eller förändra livsfunktioner hos människa eller djur.

Som läkemedel räknas också naturmedel. Läkemedel är också sådana homeopatiska och antroposofiska preparat som till styrka motsvarar naturmedel. Sådana är de homeopatiska och antroposofiska preparat som är starkare än D4 eller som doseras parenteralt.

...och vad är livsmedel?

Utöver traditionella livsmedel finns bl.a. de såkallade berikade livsmedlen där det i näringsmässigt syfte har

tillsats näringsämnen, exempelvis vitaminer eller funktionella livsmedel. Livsmedelstillsynsmyndigheterna övervakar också kosttillskott som är en produktgrupp som ligger nära läkemedlen. Med kosttillskott avses ett färdigförpackat preparat i avdelade doser i form av komprettor, kapslar, pastiller, tabletter, piller, pulver, koncentrat, extrakt, vätska eller i annan liknande form som saluhålls som livsmedel och intas i små uppmätta mängder så att den mängd energi som fås inte har någon betydelse med tanke på kosten.

Kosttillskott är avsedda att komplettera en normal kost eller på annat sätt inverka på människans näringsmässiga eller fysiologiska funktioner genom de näringsämnen eller andra ämnen som kännetecknar dem. På förpackningar till eller i broschyrer över eller vid marknadsföring eller annan presentation av kosttillskott eller andra livsmedel får inte framföras påståenden om eller göras hänvisningar till egenskaper som har samband med förebyggande, behandling eller botande av sjukdomar.

Vem övervakar?

Framställningen, marknadsföringen och försäljningen av läkemedel övervakas av Läkemedelsverket. Verket övervakar också produkter som klassificeras som medicintekniska produkter (bild).

Livsmedel övervakas av Livsmedelsverket som leder och koordinerar livsmedelstillsynen som omfattar flera olika sektorer. Livsmedelsver-

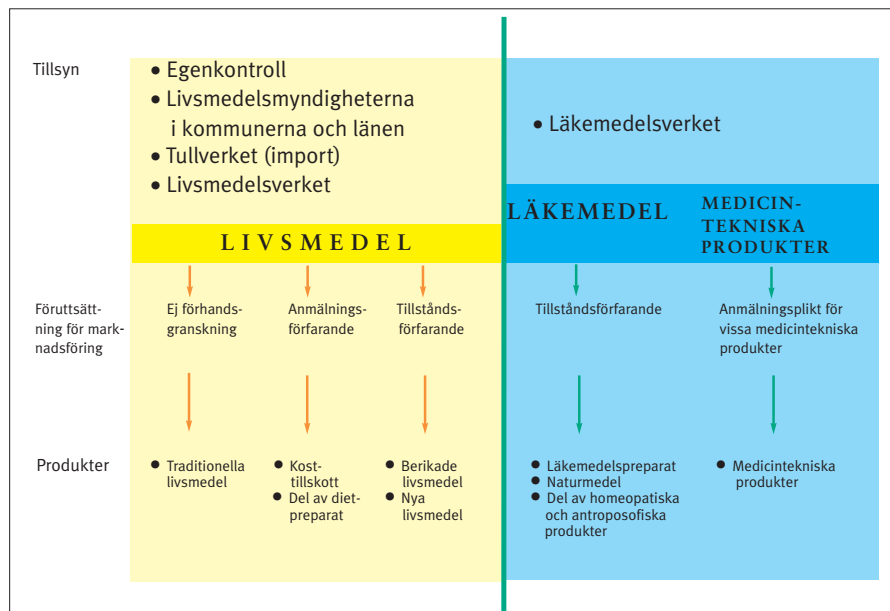
ket ansvarar för organisation, information och forskning som gäller tillsynen. Den praktiska övervakningen sköts av livsmedelstillsynsmyndigheterna i kommunerna och länen medan tullverket övervakar livsmedel som importerats.

Konsumentens synvinkel

Man kan som livsmedel i några fall sälja preparat som innehåller ämne i läkemedelsförteckningen. Det kan alltså på marknaden finnas preparat som innehåller samma ämnen, men som tillverkas och säljs enligt olika krav, beroende på om de kommer ut på marknaden under läkemedelslagstiftningen eller livsmedelslagstiftningen.

Har det någon betydelse för konsumenten om han eller hon köper preparatet som läkemedel eller som livsmedel? För att få försäljningstillstånd för ett läkemedelspreparat krävs utredningar över preparatets kvalitet, säkerhet och effekt som myndigheterna sedan bedömer. Också efter att försäljningstillstånd har beviljats kommer preparatets säkerhet regelbundet att bedömas. När konsumenten köper läkemedlet kan han eller hon vara säker på att det är ett preparat vars säkerhet, effekt och kvalitet har granskats och bedömts i förväg och på att säkerheten av preparatet följs upp.

Livsmedel förhandsgranskas inte. I fråga om kosttillskott tillämpas ett anmälningsförfarande, men deras sammansättning, effekt eller säkerhet behöver inte bedömas. När det gäller tillverkningsämnen för kost-



räckliga kan det aktuella livsmedlet beläggas med temporärt försäljningsförbud, tills ändringarna har gjorts. Livsmedelsverket kan förbjuda en näringsidkare som låter göra eller bedriver marknadsföring att fortsätta med publik marknadsföring som strider mot föreskrifterna. Beslutet om förbud kan förenas med vite.

Olika livsmedels hälsoverknings marknadsförs allt mer. Livsmedelsverket har under det gångna året intensifierat tillsynen över påståenden om hälsoverknings i marknadsföring av livsmedel, genom att bl.a. tillsätta en arbetsgrupp för påståenden om hälsoverknings, utarbeta utbildnings- och tillsynsmaterial för de kommunala tillsynsmyndigheterna, upprätta ett nät av sakkunniga för att bedöma forskningsresultat som ligger bakom hälsopåståendena, sända näringsidkare anmärkningsbrev samt utfärda marknadsföringsförbud.

Verket har ingripit i lagstridiga medicinska påståenden och i fall av vilseledande marknadsföring, där det inte har funnits tillräckliga vetenskapliga forskningsresultat som stöd för framförda påståenden (t.ex. råmjölkskapslarna). För övervakningen av medicinska påståenden har Livsmedelsverket sammanställt en handbok om tillsyn över påstådda hälsoverknings. Handboken finns tillgänglig (på finska) på adress www.elintarvikevirasto.fi–Yrittäjälle–Oppaat).

tillskott finns det ingen på förhand godkänd förteckning över ämnen som ses som säkra. En näringsidkare kan komma ut med en produkt på marknaden om han eller hon konstaterar att produkten är lämplig som livsmedel och ofarlig för hälsan.

Läkemedelsverket klassificerar preparat på begäran

Läkemedelsverket avgör om ett ämne eller preparat skall uppfattas som läkemedel. Man kan ansöka om klassificering med en klassificeringsansökan. Innehållet i en sådan beskrivs på Läkemedelsverkets webbplats. Klassificeringsbeslutet fattas separat för varje preparat och ett preparat kan klassificeras som antingen läkemedel, icke-läkemedel eller medicinteknisk produkt. På beslutet inverkar såväl preparatets sammansättning som dess användningsändamål. Om preparatet används i enlighet med definitionen på ett läkemedel är dess användningsändamål läkemedelsaktigt. Uppgifter om klassificering och Läkemedelsverkets klassificeringsbeslut finns på Läkemedelsverkets webbplats, på adress <http://www.nam.fi/svenska/lagstiftning/klassificering/>.

Efter klassificeringsbeslutet

Då ett preparat har klassificerats som läkemedel får det inte säljas som livsmedel. Innan ett preparat klassificerat som läkemedel kan släppas ut på marknaden måste man ansöka om försäljningstillstånd för

det. Näringsidkaren är ansvarig för försäljning av produkten och för att välja rätt försäljningskanal och dessutom för att ett preparat klassificerat som läkemedel avlägsnas från hyllorna i butiker som säljer livsmedel. Övervakningsmyndigheterna kan ingripa vid lagstridig försäljning av en produkt.

Övervakning av marknadsföring

Läkemedel

Som läkemedel får man göra reklam för eller marknadsföra bara sådana läkemedel som avses i läkemedelslagen. Marknadsföring av läkemedel delas in i marknadsföring riktad till allmänheten eller riktad till hälsovårdspersonal. Om marknadsföringen av läkemedel bedrivs i strid med lagen kan Läkemedelsverket förbjuda fortsatt marknadsföring. Läkemedelsverket kan också beordra den som ålagts förbud att komma med en rättelse av marknadsföringen om det kan anses nödvändigt för att inte läkemedelstryggheten skall äventyras. Beslutet om en rättelse av marknadsföringen kan förenas med vite.

Livsmedel

Livsmedelsverket övervakar marknadsföringen av produkter som räknas som livsmedel. Övervakningsmyndigheterna kan beordra en näringsidkare att ändra förpackningspåskrifterna eller den information som ges i samband med försäljningen av ett livsmedel så att de följer livsmedelsföreskrifterna. Om inte de vidtagna åtgärderna anses vara till-

Central lagstiftning

Livsmedelslag (361/1995 och ändringar)

Handels- och industriministeriets förordning om kosttillskott (571/2003)

Förordning om påskrifter på livsmedelsförpackningar (794/1991 och ändringar)

Läkemedelslag (395/1987 och ändringar)

Läkemedelsverkets beslut om läkemedelsförteckning

Lag om medicintekniska produkter (1505/1994 och ändringar)

Nytt kodningssystem för endoprotessmodeller En högklassig endoprotesskirurgi ställer högre krav på uppgifterna

Endoprotesskirurgins resultat har förbättrats märkbart under de senaste åren. Nya material har tagits i bruk. Det nuvarande registreringssystemet för endoprotessuppgifter kräver en viss precisering för att målet skall kunna nås så väl som möjligt.

Det finns en hel del material om och entydiga bevis på nyttan av analysen av registrerade endoprotessanmälningar. På basis av resultaten från analyserna i Norge och Finland kunde några ocementerade protesser avlägsnas ur bruk på 1990-talet, på grund bristfällig stabilitet. Utifrån en utredning år 2000, baserad på registeruppgifter, kunde man konstatera betydande skillnader i antalet endoprotesskirurgiska åtgärder på reumatpatienter i olika kommuner i Finland. Genom utredningen fick man också uppgifter om olika implantats stabilitet inom reumaendoprotesskirurgi.

Nyvarande system

Hittills har uppgifterna om implantat baserat sig på korta koder med vilka uppgifterna om de inopererade implantaten har förts in i endoprotessregistret. Av koderna framgår inte alltid vem som framställt dem, vem som importerat och av vilket material implantaten är gjorda. Ofta har den enda tilläggsuppgiften till koden varit modellens namn. I det ursprungliga kodningssystemet började koderna för alla implantat av en och samma producent på samma nummer, men numera har man frångått detta kodningssätt på grund av det stora antalet implantatmodeller.

De olika delarna i höft- och knäproteser gavs ursprungligen gemensamma koder men år 1996 ändrades systemet så att olika delar registreras separat. Uppgifter om leddskålens in-

nersida (liner) eller lårbenshuvudet har ändå inte lagrats separat. För dessa delar förs i registret för tillfället in endast materialuppgifter om ledytorna samt lårbenshuvudets diameter. Detta har varit problematiskt eftersom olika delar kan kombineras förhållandevis fritt.

I planeringen av det nya systemet och för att kartlägga olika behov konsulterade vi bland annat representanter för endoprotesskirurgin samt implantatimportörer och företag inom streckkodsbranschen. För tillfället finns det i vårt land 13 företag som importerar konstgjorda leder. Artroplastikregistret i Norge har gett oss goda idéer för hur vi kan utveckla ett så kallat modell- och endoprotessregister.

Modellregister och andra reformer

I framtiden kommer vi att registrera mycket mera information om implantat, förnya systemet för insamling av data samt utvidga registrens datainnehåll.

Uppgifterna om de implantatmodeller som har inopererats sedan år 1996 har med sina gamla koder förts in i modellregistret. Den nya kodningen kommer att bygga på implantatens produktnummer (referensnummer). I modellregistret registreras för alla delar i en endoprotess utöver tillverkar- och importöruppgifter även uppgifter om implantatets material, form och fixation.

Det är viktigt att fästa uppmärksamhet vid uppföljningen av benimplantatprodukter eftersom lagstiftning om dessa är på kommande.

Uppgifterna om implantaten registreras enligt produktnummer. Genom att använda produktnumren kan man försäkra sig om att implan-

tatens produktuppgifter är korrekta.

Anmälningssblanketterna kommer att förnyas och separata blanketter görs upp för varje led. Blanketterna görs också i elektroniska versioner.

Härefter kommer man även att registrera implantatens partinummer (lot-nummer) med vars hjälp ett exemplar som har inopererats kan knytas till en viss tillverkningstidpunkt och ett visst produktionsparti. Även streckkoderna på förpackningarna (produkt- och partinummer) kan användas för registreringen, vilket minskar antalet fel. Ledernas alla olika delar registreras med egna produkt- och partinummer, vilket också bidrar till att hålla uppgifterna korrekta. Nya blanketter används också för att registrera uppgifter om benimplantat och fixationsmaterial.

Då vi har planerat reformerna av registret har vi särskilt försökt överväga vilka uppgifter det är förnuftigt att registrera nationellt och vilka som hör till de uppgifter som samlas in i den opererande enheten. Särskild uppmärksamhet har fästs vid att uppgifterna i modellregistret skall vara korrekta. Det är viktigt att modellregistret i fortsättningen får uppgifter av importören om alla nya modeller redan innan endoprotesserna börjar säljas i Finland.

Insamlingen av uppgifter till modellregistret har alltså redan inletts. Den egentliga ibruktagningen planeras senast sommaren 2004. Efter det börjar vi förnya blanketterna. De nya blanketterna kan i framtiden även användas för att registrera uppgifter om nya implantat (höftledsproteser, blodkärlsproteser, ryggsproteser och koklea-implantat).

Sammandrag

Liisa Kaartinen

SEKTIONCHEF, SEKTION 3
Avdelningen för försäljningstillstånd
Läkemedelsverket

Av veterinärmedicinska läkemedel

Veterinärer nya TABU-läsare

Finlands Veterinärförbund har framfört önskemål om att också veterinärer skall införas på TABU:s distributionslista. Nu blir detta önskemål uppfyllt och jag får å Läkemedelsverkets – och särskilt veterinärmedicinska gruppens – vägnar önska alla veterinärer välkomna till skaran av TABU-läsare.

Genom denna förändring erbjuds också andra läsare än veterinärerna en möjlighet att få en glimt av veterinärmedicinens spännande värld, eftersom Läkemedelsverkets veterinärmedicinska grupp har för avsikt att i varje nummer av TABU skriva något "djuriskt". Även om några av de här artiklarna antagligen mest intresserar veterinärer hoppas jag ändå att också andra läsare kan hitta något läsvärt på sidorna om veterinärmedicinska frågor, eftersom de här frågorna rör alla som äter eller dricker animala livsmedel eller som själv har djur. En del av djurens sjukdomar kan smitta ner människor, varför zoonotiska sjukdomar berör alla. Djur och människor ordinerar samma läkemedel eller läkemedel som hör till samma läkemedelsgrupper, vilket betyder att också artiklar som gäller resistens mot mikrobläkemedel kan erbjuda nya infallsvinklar på problematiken.

Jämfört med humanläkemedel är säkerhetsbedömningen av veterinärmedicinska läkemedel totalt sett intressant eftersom det inte räcker att ett veterinärmedicinskt läkemedel är säkert för djuret som får det. Läkemedlet måste också vara säkert för den som sköter medicineringen av djuret, vare sig det är veterinären eller djurägaren. Den centrala delen i säkerhetsbedömningen av läkemedel för djur som producerar livsmedel är att fastställa karenstider för läkemedlen så att konsumenten inte exponeras för skadliga restsubstanser efter läkemedel. Djurarternas mångfald utgör en alldeles speciell utmaning i bedömningsarbetet.

Förfarandet för försäljningstillstånd och dokumentationskrav för veterinärmedicinska läkemedel motsvarar de som gäller för humanläkemedel. Veterinärmedicinska läkemedel framställda med genteknologiska metoder får försäljningstillstånd enligt centralt förfarande. Enligt detta förfarande kan försäljningstillstånd sökas också för innovativa preparat eller preparat med ny verksam substans. Förfarandet för ömsesidigt erkännande har, vid sidan av centralt förfarande, etablerat sin position när det gäller försäljningstillstånd för veterinärmedicinska läkemedel. Även om tillståndsförfarandena fungerar har problemen med tillgång till läkemedel inom veterinärmedicinen än så länge inte lösts inom EU. Det beror på att det inom EU inte finns någon lagstiftning gällande de sekundära veterinärmedicinska läkemedlen, medan det däremot finns en egen vetenskaplig kommitté och egen EU-lagstiftning för sär-läkemedel för människor.



Anvisning för anmälan om biverkningar av läkemedel för djur

Uppföljningen av biverkningar är ett viktigt redskap vid övervakningen av veterinärmedicinska läkemedels säkerhet. Med biverkning av veterinärmedicinska läkemedel avses en icke-önskad effekt på djur, människa eller miljö, skadlig interaktion med andra läkemedel, bristfällig nytta och otillräcklig karenstid.

Läkemedelsverket upprätthåller ett register över anmälningar om biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel. Anmälningar om biverkningar lämnas in av veterinärer, innehavare av försäljningstillstånd och läkemedelsanvändare. Varje fall analyseras och slutsatsen meddelas anmälaren. Då de anmälda biverkningarna ger orsak till det kan en varning fogas till läkemedlets produktresumé och bipacksedel, dess användning eller dosering kan begränsas eller så kan läkemedlet avlägsnas från marknaden under tiden för kompletterande prövningar eller permanent.

I fjol rapporterades till Läkemedelsverket om cirka hundra misstänkta biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel. I största delen av fallen rörde det sig om medicinering för hundar och mer än hälften av dessa gällde reaktioner på vaccin.

Vid årsskiftet träder en uppdaterad anvisning för **“Anmälan om biverkningar av läkemedelspreparat givna till djur”**, främst avsedd för veterinärer, i kraft. I den reviderade anvisningen har några punkter förändrats. De viktigaste förändringarna i anvisningen är följande:

- Anmälan om otillräcklig karenstid för veterinärmedicinskt läkemedel konstaterad i samband med slakt och i mejerier har specificerats. Anmälan görs om det i det behandlade djurets kött eller mjölk finns rester som överstiger maximimängden för restsubstanser, d.v.s. MRL-värdet. Anmälan

om otillräcklig karenstid för slakt görs av övervakande veterinär eller den veterinär som vårdat djuret, efter underhandlingar med övervakande veterinär. Om djur har fått en kraftig lokal reaktion på läkemedlet, kan det också anmälas. En otillräcklig karenstid konstaterad vid undersökning av mjölk anmäls naturligtvis av den myndighet som övervakar anstalten eller av den veterinär som vårdat djuret på gården.

- I anvisningen preciseras att misstänkta biverkningar skall anmälas då det gäller veterinärmedicinska läkemedel använda till andra djurarter än de som de veterinärmedicinska läkemedlen i fråga är godkända för eller läkemedel använda för andra än godkända indikationer. Veterinärer uppmanas anmäla biverkningar också då doseringen av misstag eller avsiktligt har avvikit från den godkända eller då djur medicinerats med humanläkemedel.
- Inte bara veterinärer utan även andra användare av veterinärmedicinska läkemedel förväntas anmäla misstänkta biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel. Den nya anvisningen betonar detta i överensstämmelse med EU:s anvisningar. Innan anmälan om biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel inhandlade utan recept på apotek lämnas in är det att rekommendera att anmälaren diskuterar fallet med en veterinär eller med personalen på apoteket.
- Vikten av att anmäla partinumret för det veterinärmedicinska läkemedlet betonas särskilt när det gäller immunologiska preparat (vaccin). Ett eventuellt produktfel hos vaccinet kan spåras endast med hjälp av partinumret.
- Biverkningsblanketten kan skrivas ut via Läkemedelsverkets webbplats www.nam.fi/uploads/laakeinfo/DbverknBlanket.pdf

Anvisningen framhåller att det är särskilt önskvärt med anmälningar då biverkningarna är allvarliga och oväntade och då de observerade bi-

verkningarna uppträder allt oftare, samt då en mikrobs eller parasitarts resistens mot läkemedlet märkbart ökar. Vissa intressentgrupper har undrat över hur anmälaren skall observera att biverkningarna uppträder allt oftare. Inte ens en erfaren veterinär kan nödvändigtvis se biverkningar av läkemedel med sådan säkerhet att han eller hon kan bedöma om biverkningarna blir vanligare. Det här är ett reellt problem, som det inte för tillfället finns någon lösning på. Samtidigt har det frågats hur man skall definiera och bedöma avsevärt ökad resistens hos mikrober och parasiter. Också detta får anmälaren själv avväga.

Det finns inga entydiga regler för vad som är en tillräcklig orsak att anmäla misstänkta biverkningar. Största nyttan ger en anmälan då man upptäcker en ny biverkning eller en oroväckande utveckling som kräver åtgärder. Mindre nytta ger en anmälan av en väntad och vanlig biverkning. Även om exempelvis en lokal reaktion på ett vaccin kan vara skrämmande för en hundägare är dess informationsvärde litet. Erfarenhet och förmåga till klinisk bedömning är till hjälp då man skall särskilja olika fall.

Detta betyder inte att man inte alls skall rapportera lindriga biverkningar. Anmäl en biverkning alltid då ni är osäkra på dess betydelse.

Veterinärer kan rapportera med omdöme. Ett tecken på detta är att nästan 40 % av alla anmälda biverkningar i fjol var allvarliga, medan andelen förut var betydligt mindre. Samtidigt har rapporteringsaktivitet glädjande nog ökat. I år har vi fått in nästan tre gånger fler biverkningsanmälningar än år 2002.

Översättning Mona Martin