

TABU 1.2005

12. vuosikerta
12 årgången
12th Annual volume

På svenska

Ledare	38	Egenvårdsläkemedel – en del av en ansvarsfull hälsovård Hannes Wahlroos
	39	Nytt vaccinationsprogram i Finland från årskiftet Satu Rapola
	42	Okklarheter i uppföljningsstudier Esko Nuotto
Läkemedelsanvändning	44	Läkemedelskonsumtionen i de nordiska länderna 1999–2003 Pirkko Paakkari Tinna Voipio
Naturläkemedel	47	Fiskolja och fiskleverolja Anna-Liisa Enkovaara Sari Koski
Medicintekniska produkter	51	Rapport över endoprotoser 2002–2003 klar Juha Nevalainen Petri Pommelin
Läkemedel för djur	52	Komplikationer vid valpsjukevaccinering av pinschrar Minna Leppänen
	54	Biverkningar av immunologiska läkemedel för djur 2003 Tita-Maria Saukko Kristina Lehmann

In English

Editorial	57	Self medication – part of responsible health care Hannes Wahlroos
	58	The vaccination programme as redesigned in Finland from the beginning of the year Satu Rapola
Drug use	61	The consumption of medicines in the Nordic countries 1999–2003 Pirkko Paakkari Tinna Voipio
Medical devices	65	Report 2002–2003 on endoprostheses completed Juha Nevalainen Petri Pommelin

67 Lääkelaitoksen päätöksiä

HANNES WAHLROOS

Överdirektör, professor

Läkemedelsverket

Ledare

Egenvårdsläkemedel – en del av en ansvarsfull hälsovård

Den grundläggande sanning som Paracelsus för 500 år sedan uttryckte om skillnaden mellan gift och läkemedel gäller ännu idag. Sist och slutligen är alla ämnen gift, om dosen bara är tillräckligt stor. Men å andra sidan kan också ett gift fungera som läkemedel, om dosen är rätt.

Tendensen att ändra klassificeringen för tillhandahållande av läkemedel så att receptbelagda läkemedel blir egenvårdsläkemedel, som i början av 1990-talet uppstod i de utvecklade och industrialiserade länderna, verkar fortsätta. En tid föreföll det som om de indikationer och läkemedel som lämpar sig för egenvård hade uttömts. I fjol slopade emellertid Storbritannien med vissa begränsningar receptkravet på ett välkänt och mycket använt kolesterolläkemedel, simvastatin. Detta exempel, liksom den diskussion som förs i Europa om nya möjliga indikationer för egenvård (t.ex. depression, diabetes, gikt, hypertoni, migrän och psoriasis), visar att egenvårdsläkemedlen åtminstone i en del länder har blivit en del av de metoder som används för att nå de hälsopolitiska målen.

Konsumenterna och patienterna har förvandlats från passiva och oförstående objekt för hälsovården till intressegrupper som framhäver individens suveränitet, påverkningsmöjligheter och rätt att välja. Parallellt med denna förändring påverkas utvecklingen i samma riktning av den kroniska penningbristen inom många länders hälsovård, av imagemarknadsföring av läkemedel och av att hälsotemat blir allt synligare i media. Samhället hotar att bli medikaliserat. Det kan i sin tur leda till överkonsumtion av läkemedel och till skador. Läkemedelsförsäljningen i Finland (DDD/1000 inv./dygn) har under de första åren av 2000-talet vuxit och är nu högst i Norden.¹

I denna situation krävs omdömesförmåga av de myndigheter som beslutar om receptkrav för läkemedel, så att inte Paracelsus och inte heller dagens farmakologers observationer glöms bort i arbetet för att trygga läkemedelssäkerheten och främja folkhälsan. Då man diskuterar egenvårdsläkemedel glömmar man ofta bort att de ännu för en tid sedan var receptbelagda läkemedel och att de långa förteckningarna över biverkningar, varningar, kontraindikationer och interaktioner inte har förändrats. Det kan också gå så att ett läkemedel som har överförs till egenvårdsläkemedel (t.ex. terfenadin) på nytt blir ett receptbelagt läkemedel, för att senare helt tas ur försäljning på grund av uppdagade biverkningar.

Ett läkemedel blir inte tryggare för att det blir ett egenvårdsläkemedel. Försäljning och användning kan emellertid under vissa förutsättningar tillåtas utan läkarrecept. Detta beslut underlättas om man kan garantera att professionell läkemedelsrådgivning ges då läkemedlet köps. Egenvårdsbeslutet kan också kombineras med ett villkor som förpliktar innehavaren av försäljningstillståndet att förse apoteken med bakgrundsmaterial som hjälp vid rådgivningen. Så gjorde man till exempel i Finland år 2002, i fråga om ett akut-p-piller.

I fråga om tillgången på egenvårdsläkemedel är konsumenter och patienter i de olika EU-länderna inte jämlika. Till exempel i fråga om antiinflammatoriska analgetika (ketoprofen, naproxen) och medel mot hyperaciditet (H₂-antagonister, omeprazol) varierar receptklassificeringen från land till land. Ett EU-direktiv om receptklassificering som utfärdades redan år 1992 har inte nämnvärt ökat enhetligheten mellan länderna.

I oktober i år träder en EU-förordning i kraft som möjliggör egenvårdsbeslut som gäller hela EU. Detta kan gälla med förutsättningar att läkemedlet innebär en väsentlig innovation eller att beslutet är av intresse för patienterna på gemenskapsnivå. Skillnaderna mellan EU-länderna börjar sakta men säkert minska. En fråga av helt annan klass är att det i EU på gemenskapsnivå inte finns någon reglering av försäljningsställen för egenvårdsläkemedel, utan frågan omfattas av den nationella beslutanderätten. Huvudregeln är att läkemedel i Europa säljs på apotek.

Vid sidan av övervakning av läkemedelssäkerheten handlar receptklassificeringen om en bredare hälsopolitisk vision och om samhälleliga förändringar. Man vill att medborgarna själv ska ta ansvar för sina sjukdomar och för vården av symtom på dem. Då omgivningen förändras måste "portvakten" kunna anpassa egenvårdsbesluten till nya situationer. Finland har inte varit det första, och inte heller det sista landet att fatta dessa beslut. Ett avgörande villkor för en ökad och förnuftig användning av egenvårdsläkemedel är att apoteken verkar utifrån professionella utgångspunkter, som stöd för den allmänna hälsopolitiken. Situationen skulle vara en annan om försäljningen av läkemedel överfördes till icke-professionella, och kom att styras av konkurrens.

¹ *Medicines Consumption in the Nordic Countries 1999–2003. NOMESKO 72:2004 (www.nom-nos.dk).*

SATU RAPOLA

MD, specialläkare: hälsovården,
specialforskare
Avdelningen för vacciner
Folhälsoinstitutet (KTL)

Nytt vaccinationsprogram i Finland från årskiftet

Vaccinen i det nya vaccinationsprogrammet ger de finländska barnen skydd mot tuberkulos, difteri, stelkramp, kikhosta, mässling, påssjuka, röda hund och polio samt allvarliga infektioner förorsakade av Haemophilus influenzae typ b bakterie, precis som tidigare. Tack vare de nya kombinationsvaccinen behövs emellertid ett betydligt mindre antal injektioner för ett bra vaccinskydd. Man räknar också med att biverkningarna ska bli färre då de nya vaccinen tas i bruk.

Målet med det allmänna vaccinationsprogrammet är att så väl som möjligt skydda befolkningen mot sådana smittsamma sjukdomar som kan förebyggas. Behovet att förnya vaccinationsprogrammet har att göra med förändringar i de smittsamma sjukdomarnas epidemiologi, med att det har kommit ut bättre vaccin på marknaden och med vaccinens biverkningar.

Efter nästan ett decennium utan förändringar gjordes ändringar i det allmänna vaccinprogrammet senast åren 2002 och 2003. Målgrupperna för influensavaccination utvidgades på hösten 2002 så att rekommendationen utöver de traditionella kliniska riskgrupperna också omfattar alla 65 år fyllda finländare. Vaccinet mot difteri-stelkramp-kikhosta (dta, ap = acellular pertussis, acellulärt) för förskolebarnen infördes på vaccinationsprogrammet i början av 2003. Samtidigt avlägsnades poliovaccinen (IPV) för 11- och 16-18-åringar eftersom en skyddande immunitet i Finland kan uppnås redan med vaccinationsprogrammets fyra poliovaccindoser före skolåldern. Boostervaccination behövs bara i undantagsfall.

Planering av och beslut om vaccinationsprogrammet

Den allmänna planeringen, ledningen och övervakningen av arbetet mot smittsamma sjukdomar sköts av social- och hälsovårdsministeriet (SHM). Beslut om vaccinationsprogrammet fattas också på SHM, vars delegation för smittsamma sjukdomar fungerar som expertorgan i fråga om arbetet mot de smittsamma sjukdomarna. Folkhälsoinstitutet fungerar som sakkunnigorganisation. Som stöd för SHM:s beslut kring vaccinationsprogrammet fungerar som sakkunniga den nationella vaccinexpertgruppen (KRAK), Folkhälsoinstitutets arbetsgrupp för vaccinrekommendationer och expertgrupper för de enskilda vaccinen. Ansvar för det praktiska utförandet av vaccinationerna ligger hos kommunerna (lagen om smittsamma sjukdomar).

Vid planeringen av det allmänna vaccinationsprogrammet måste man beakta faktorer som den folkhälso-mässiga betydelsen av den smittsamma sjukdomen som vaccinet ska förebygga, hur allvarlig sjukdomen är och risken för att insjukna inom olika åldersgrupper, hur utvecklat

immunförsvaret är hos den som vaccineras, vaccinets effekt, eventuella biverkningar både hos individen och i samhälleligt perspektiv samt dessutom funktionella och ekonomiska aspekter inom hälsovården.

Vaccinationsprogrammet bygger alltid på kompromisser. Målet är att uppnå ett tillräckligt effektivt skydd så tidigt som möjligt och med så få vaccindoser och biverkningar som möjligt.

Social- och hälsovårdsministeriets förordning om vaccinationer samt om screening av smittsamma sjukdomar under graviditet ger anvisningar om vilka vaccin som ska användas och om tidtabellen för hur de ska ges från och med den 1.1.2005 (tabell 1 och 2).

Vaccin för vuxna

Alla vuxna bör själv se till att de har fått det skydd minst tre stelkramps-, difteri- och poliovaccinationer ger. Dessutom borde alla vuxna antingen ha haft sjukdomarna eller fått det skydd två MPR-vaccinationer ger mot mässling, röda hund och påssjuka. Om det konstateras att en vuxen persons vaccinationskydd i fråga om dessa sjukdomar är bristfälligt ska det kompletteras. Efter det är det skäl att få dT-boostervaccinationer mot difteri och stelkramp med 10 års mellanrum. Polioboostervaccination (IPV) behövs bara i specialfall.

Vaccination av specialgrupper
Hepatit A- och hepatit B-vaccin
Personer som på grund av sina lev-

Tabell 1. Vaccin i det allmänna vaccinationsprogrammet: (situation februari 2005)

Förkortning	Vaccin
BCG	tuberkulosvaccin (<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>), BCG Vaccine SSI
DTaP-IPV-Hib	difteri (diphtheria = D)-, stelkramp (tetanus = T)-, acellulärt kikhosta (acellular pertussis = aP)-, polio (IPV)- och <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib)-vaccin, Pentavac
DTaP-IPV	difteri (D)-, stelkramp (T)-, acellulärt kikhosta (aP)- och polio (IPV)-vaccin, Tetravac
dtap	difteri (d)-, stelkramp (t)- och acellulärt kikhosta (ap)-vaccin, Boostrix
DT	difteri (D)- och stelkramps (T)-vaccin
dT	difteri (d)- och stelkramps (T)-vaccin, dTeBooster
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib)-vaccin, Hiberix
IPV	poliovaccin med inaktiverade virus typ 1, 2 och 3, Imovax Polio
MPR	mässling (morbilli = M)-, påssjuka (parotitis = P)- röda hund (rubella = R)-vaccin, MMR II
HAV	hepatit A -vaccin, Havrix
HBV	hepatit B -vaccin, Engerix-B
HAV-HBV	hepatit A- och hepatit B -vaccin, Twinrix
influenza	influensavaccin

Beteckningar för mängden antigener i vaccinen

D, T, P större mängd antigener
d, t, p mindre mängd antigener

Tabell 2. Vaccin för barn och unga

Vaccin	Rekommenderad vaccinations-ålder
BCG	< 1 vecka
DTaP-IPV-Hib	3 mån.
DTaP-IPV-Hib	5 mån.
DTaP-IPV-Hib	12 mån.
MPR I	14–18 mån.
DTaP-IPV	4 år
MPR II	6 år
dtap	14–15 år

nadsomständigheter utsätts för förhöjd risk att få hepatit A- eller B-smitta ges hepatitvaccin i enlighet med de vaccinationsindikationer Folkhälsoinstitutet givit ut.

Influensavaccin

Särskilt definierade grupper av personer vars hälsa väsentligt hotas av influensa vaccineras mot influensa årligen, innan epidemiperioden börjar. Folkhälsoinstitutet meddelar varje år vilka vacciner som ska användas och om vaccinationsindikationerna, och ser därutöver till att influensavaccinet distribueras till hälsostationerna. På hösten 2002 utvidgades vaccinationsgruppen till att omfatta alla som fyllt 65 år.

Rekommendationen omfattar också barn som fyllt sex månader och som hör till de kliniska riskgrupperna, och för vilka det inte

finns några hinder för vaccinationen. Vanligen räcker det med en dos vid de årligen återkommande vaccinationerna. Om ett barn under nio år ska vaccineras och inte tidigare har fått influensa-vaccin kan det hända att en vaccindos inte räcker för att ge ett tillräckligt skydd. För ett sådant barn rekommenderas en andra lika stor dos som administreras omkring en månad efter den första.

I en finländsk undersökning publicerad på hösten 2004 utreds sjukdomsörskörden förorsakad av influensa. Undersökningsmaterialet omfattar barn under 13 år över en period på två influensaperioder (2000–2001 och 2001–2002). I undersökningen uppmanades föräldrarna att ta barnen till undersökningskliniken om de hade feber eller symptom i luftvägarna.

Under besöket på kliniken togs ett nasofarynxprov för virusodling. Genom undersökningarna dokumenterades totalt 372 influensaepisoder. Den årliga förekomsten av influensa hos barn under 3 år var 179/1000, hos 3–6-åringar 175/1000 och hos 7-åringar och äldre 142/1000. Den vanligaste komplikationen vid influensa var öroninfektioner, som hos patienterna under 3 år förekom hos nästan 40 %. Öroninfektioner förekommer lika tätt hos småbarn i samband med vilka som helst virusinfektioner i de övre andningsvägarna. Antibiotikabehandling ordinerades av olika orsaker åt totalt 42 %

av alla under 3 år.

Utgående från denna undersökning kan man konstatera att influensa hos barn under tre år och komplikationer i samband med detta, läkemedelsbehandling och arbetsfrånvaro för föräldrarna som vårdar sina barn ger upphov till en betydande sjukdomsörskörden för barnen och deras familjer. Forskarna konstaterar i sina slutsatser att det kunde vara nyttigt att vaccinera barn i denna ålder mot influensa.

Den nationella vaccinexpertgruppen KRAR tog på basen av ovan nämnda information upp frågan om influensavaccin för småbarn på sitt möte 29.11.2004 och föreslog att Folkhälsoinstitutet skulle sammankalla en bredbasig arbetsgrupp för en utredning kring influensavaccin för barn. Tanken var att beredningsarbetet i arbetsgruppen skulle gå snabbt. Nu väntar expertgruppen på arbetsgruppens utredning och ser det inte som nödvändigt att börja med någon särskild kampanj för att effektivisera influensavaccinationen av barn innan utredningen är klar.

Övergångsperiod

Vaccinationer inledda före 2005 fortsätter enligt separata anvisningar (anvisningar för fortsatta vaccinationer under det nya programmet, finsk förkortning RONJA). De individuella anvisningarna för övergångsperioden garanterar att alla barn får ett likadant grundskydd oberoende av

hur långt i vaccinationsprogrammet de har kommit vid ingången av 2005. Vaccinationer som inletts tidigare kompletteras med nya vacciner från början av 2005. På det sättet minskar användningen av separata vacciner.

Vaccinregistrering

Uppföljningsblanketterna för vacciner och hälsokortet för barn (rådgivningskortet) har förnyats. Hälsostationerna ska se till att de elektroniska datasystemen blir och hålls uppdaterade.

Givna vacciner registreras i den vaccinerades hälso- och sjukvårdsjournal, på vaccinuppföljningsblanketten för barn eller vuxna eller alternativt i ett elektroniskt hälsodatasystem. Utöver de vaccinerades personuppgifter och vem som vaccinerar ska det i de registrerade uppgifterna även framgå vaccinationsdatum, namn på vaccintyp (t.ex. dtap) och handelsnamn (t.ex. Boostrix) på vaccinet samt satsnummer, injektionsställe (t.ex. högra låret) och administrationsätt (t.ex. i.m.). Allt detta är viktig information bland annat med tanke på eventuella individuella biverkningar eller då man undersöker vaccinationstäckningen bland befolkningen. Vaccinationsregistreringen ska helst också göras på det hälsokort som ges till vaccinerade vuxna, på ett internationellt vaccinationskort eller på bägge ställen. Barnvaccinationer antecknas på motsvarande sätt på barnets eget hälsokort som föräldrarna har (rådgivningskortet).

Vaccinationsprogrammet i praktiken

Vaccinationer har varit en del av vardagen för finländska familjer och rådgivningar i flera decennier. Innan barnen börjar skolan får de skydd mot nio allvarliga sjukdomar. Av sjukdomarna inom vaccinationsprogrammet har polio, mässling, påssjuka och röda hund redan försvunnit helt och hållet i Finland. Tuberkulos, difteri, stelkramp och allvarliga hemofilussjukdomar har försvunnit nästan helt och hållet medan kikhosta har förekommit, dock i betydligt mindre utsträckning än innan man började vaccinera. De goda resulta-

ten beror på att det används effektiva vacciner över hela landet. Vårt välfungerande rådgivningssystem gör det möjligt för alla familjer att få tillgång till vacciner; minst 93 % av alla barn i rådgivningsålder får samtliga vacciner som ingår i vaccinationsprogrammet.

Utmaningar inför framtiden

Inställningen till vaccinationer i Finland har genom tiderna varit huvudsakligen positiv. Det har dock inte alltid varit klart att alla vill ha de frivilliga vacciner. Föräldrar vill ha alltmer detaljerad information om vilka vacciner deras barn erbjuds och vilka alternativ det finns. Det finns mycket information om vacciner att tillgå, men kvaliteten på informationen är mycket varierande och källorna minst sagt brokiga. Användningen av internet har ökat medborgarnas möjligheter att få information och vaccinationsdiskussionen på webben är tidvis mycket livlig. Medborgarnas kunskap om vaccination kan utökas och rädslor och feluppfattningar kring vaccinationer kan minskas genom saklig information. Därför vore det viktigt att alla läkare och hälsovårdare som arbetar inom den öppna hälsovården känner till de vacciner som hör till det allmänna vaccinationsprogrammet, samt deras positiva och negativa effekter.

På hälsovårdscentralernas mottagningar och på läkarstationerna ges också andra vacciner än de som hör till det allmänna vaccinationsprogrammet. Det har kommit och kommer hela tiden ut nya vacciner på marknaden, men det är inte självklart att dessa tas in i det allmänna vaccinationsprogrammet. Det är viktigt att vacciner som givits under barndomen och ungdomsåren stärks i vuxen ålder.

De som vaccinerar har också en annan utmaning utöver att i praktiken genomföra det allmänna vaccinationsprogrammet: vaccinationer för resenärer. Personer som reser till avlägsna länder eller arbetar utomlands behöver ofta specialvacciner. Av de här orsakerna ska hälsovårdspersonal som vaccinerar i dag känna till och kunna mycket om vaccinationer, sådant som förr bara några få experter kände till.

Källor

Vaccinatörens handbok (utg. på finska Rokottajan käsikirja) 2005, Duodecim och FHI samt motsvarande elektroniska utgåva:

http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/oppaat_ja_kirjat/rokottajan_kasikirja

http://www.ktl.fi/portal/suomi/osiot/terveyden_ammattilaisille/rokottaminen/

Resenärens hälsoguide (utg. på finska Matkailijan terveysesopas) 2004, Duodecim och FHI samt motsvarande elektroniska utgåva:

http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/oppaat_ja_kirjat/matkailijan_terveysopas

Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T, Kainulainen L, Puhakka T, Jartti T, Toikka P, Lehtinen P, Routi T, Juven T. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis*. 2004;190:1369-73. Epub 2004 Sep 15.

Oklarheter i uppföljningsstudier

Läkemedelsverket övervakar att kliniska läkemedelsprövningar genomförs korrekt. Vid sidan av denna övervakade verksamhet får Läkemedelsverket även kännedom om planer för forskningsprojekt som kallas uppföljningsprogram eller andra utredningar. Användningen av vaga termer ger intryck av att det inte är fråga om medicinsk forskning, eller åtminstone inte kliniska läkemedelsprövningar, som normalt ska behandlas av etiska kommittén och av Läkemedelsverket.

Den hårdnande konkurrensen i marknadsföringen av läkemedel tvingar företagen att leta efter metoder som gör det möjligt att skapa nya kontakter till läkare och som ger tillfälle till upprepade sammanträffanden. Typiskt för de nämnda planerna är att läkemedelsrepresentanter rekryterar ett stort antal läkare för projektet. Varje läkare får i uppgift att värva ett tiotal patienter för uppföljningen.

Ibland anlitas ett utomstående serviceföretag för att sköta det praktiska genomförandet av uppföljningsenkäterna. Företaget står i direkt kontakt med patienterna och läkarna och har i uppgift att i sin databas samla de uppgifter läkemedelsföretaget vill ha.

Då patienten har ordinerats läkemedlet och har gett sitt medgivande till undersökningen antecknas patientens personuppgifter, hälsouppgifter, uppgifter om läkemedelsbehandling och uppgifter om den behandlande läkaren i företagets databas. Under uppföljningens gång utfrågas patienterna om olika saker, bland annat om hur nöjda de är med vården samt om läkemedlets effekt, biverkningar och användning.

I allmänhet har dessa uppföljningar inga vetenskapliga målsättningar eller någon klart uttalad

fråga som ska besvaras. Man försöker genomföra uppföljningen med så lite myndighetsbyråkrati som möjligt, helst utan någon alls. Då är det inte heller obligatoriskt att följa god klinisk prövningssed.

Gränsdragningar

Utan myndighetsövervakning är det tillåtet att utföra **icke-interventionsprövningar**, vars syfte är att öka kunskapen om sjukdomars orsaker, symtom, diagnos, vård och prevention, eller om sjukdomars allmänna natur. På samma sätt är det möjligt att utreda effekter av och egenskaper hos ett läkemedel.

Om en patient ombeds delta i extra åtgärder, såsom i olika uppföljningar, är det fråga om en **interventionsprövning**. Då man i en interventionsprövning systematiskt samlar information om ett läkemedels egenskaper, såsom dess effekt, säkerhet eller kinetik, är det fråga om en **klinisk läkemedelsprövning**. Utöver att prövningen behandlas av etiska kommittén ska en anmälan göras till Läkemedelsverket.

Problem

En patient kan få för sig att det är fråga om en övervakad klinisk pröv-

ning och tänker inte på att han eller hon överlåter sina person- och hälsouppgifter för registrering av en utomstående som inte hör till vårdrelationen. Om uppföljningen inte utförs som prövning är det ingen som övervakar användningen av dessa uppgifter eller att verksamheten bedrivs på sakligt sätt.

Läkarna å sin sida kan inbilla sig att det än en gång är fråga om ett harmlöst sätt för ett läkemedelsföretag att marknadsföra sin produkt och göra den bättre känd och mer använd. Man kan också uppfatta projektet som en alldeles korrekt prövning, som är så enkel att den inte kräver byråkratiska formaliteter, särskilt om de som leder projektet framställer saken på detta sätt.

Det vore emellertid viktigt att inse att ett dylikt förfaringsätt innebär att konfidentiella uppgifter i vårdrelationen hamnar i ett utomstående, kommersiellt företags databas.

Uppgifter om läkaren och dennes vårdpraxis blir kvar i företagets register. Denna profilerade information kan utnyttjas för att rikta marknadsföringen med större precision.

För läkemedelsföretaget är det bra att komma ihåg att även om företaget som producerar uppföljningsservicen erbjuder ett färdigt servicepaket så står det finansierande läkemedelsföretaget som sponsor och bär ansvar för att verksamheten sköts korrekt och för de plikter sponsorn har i samband med undersökningen.

För läkaren är det viktigt att observera att då han eller hon i god tro engagerar sig i uppföljningsprojektet så kan han eller hon i verklig-

heten bli forskare i en klinisk läkemedelsprövning, med alla de plikter det medför. Detta kan leda till att läkaren omedvetet bryter mot läkemedelslagen.

Orsak att fundera

Alltid då en yttre part, såsom ett läkemedelsföretag, är inblandad i en normal vårdrelation mellan läkare och patient borde alla parter vakna till och reda ut vad de egentligen ger sig in på.

Patienten ska inte på svaga grunder överlåta sina person- eller hälsouppgifter till någon part som står utanför vårdrelationen. Visserligen kan man av egen fri vilja delta till exempel i en övervakad klinisk läkemedelsprövning. Även i detta fall överläts specificerade patientuppgifter bara till den läkare som utför prövningen, och de förs inte heller vidare. Uppgifterna överläts inte direkt till ett företag som står utanför vårdrelationen och som samlar in uppgifterna.

Läkaren har etiskt ansvar för att inte råda sin patient att överlåta personliga uppgifter till någon utomstående företag. Dessutom bör läkaren känna de principer och förpliktelser som gäller kliniska prövningar eftersom största delen av prövningarna förutsätter en ansevärd mängd byråkrati och ansvarstagande. Även om en del undersökningar, såsom icke-interventionsprövningar, kan genomföras utan särskild myndighetsövervakning måste läkaren känna till de begränsningar som gäller genomförandet av en sådan undersökning.

Även läkemedelsföretaget och det serviceföretag som genomför uppföljningen borde överväga vilka vetenskapliga problem som är så viktiga att utreda att det för den skull är motiverat att överge den konfidentiella relationen mellan läkare och patient. Att ingripa i vårdrelationen på närmast marknadsföringsmässiga grunder är betänkligt, även om saken presenteras under en täckmantel av lätt undersökning eller uppföljning.

Om ett projekt kan tolkas som medicinsk forskning är det skäl för läkemedelsföretaget att ansöka om utlåtande från etiska kommittén. Vidare är det skäl att till Läkemedelsverket göra en anmälan om kli-

nisk läkemedelsprövning, alltid då kännetecknen för en sådan föreligger.

Denna anmälningsskyldighet kan inte kringgås, även om man skulle använda en utomstående serviceproducent för att samla in informationen.

Avslutningsvis

Syftet med denna skrift är inte att ifrågasätta den viktiga forskningsverksamhet som bedrivs på uppdrag av läkemedelsföretagen och som håller hög klass och övervakas av myndigheterna.

Det är också tillåtet att marknadsföra läkemedel och läkarnas informationsbehov gagnar av att produktkunskap sprids.

Om däremot marknadsföring och

forskning förenas finns det en risk för att man rör sig inom en gråzon som tangerar kliniska läkemedelsprövningar. Där halkar man lätt över på fel sida om gränsen. En klinisk läkemedelsprövning förvandlas inte till harmlös och informell uppföljning bara för att ordet "prövning" har ersatts med någon annan term i dokumenten.

Om ett läkemedelsföretag eller en läkare stöter på svårigheter då det gäller att avgöra om en undersökning eller uppföljning ska anmälas till Läkemedelsverket som klinisk prövning erbjuder Läkemedelsverket gärna hjälp med att tolka och utreda frågan.

Klinisk läkemedelsprövning – behandlas av etiska kommittén och Läkemedelsverket

Forskning måste utöver behandlingen i etiska kommittén också anmälas till Läkemedelsverket som klinisk prövning om det gäller en **interventionsprövning** på människor, genom vilken ett läkemedels effekter på människan samt absorption, dispergering, metabolism eller utsöndring i organismen reds ut. Härvid berörs den undersökta integritet på grund av forskningen, till exempel genom att den undersökta ges prövningsläkemedlet eller utsätts för sådana extra åtgärder (t.ex. prover, undersökningar, enkäter), som inte annars skulle genomföras.

Icke-interventionsprövning som uppfyller alla kriterier nedan behöver inte anmälas till Läkemedelsverket:

- Det är fråga om normal vård av patienterna som inte avviker från sedvanlig vårdpraxis.
- Patienternas integritet berörs inte på extra sätt på grund av prövningen.
- Inga extra diagnostiska eller övriga uppföljningsmetoder tillämpas på de undersökta personerna, utan informationen insamlas från uppgifter som uppstår i samband med den normala vården.
- Läkemedlen ordinerar på sedvanligt sätt, enligt etablerad vårdpraxis.
- Beslutet om läkemedelsordinationen är helt oberoende av beslutet om att ta patienten med i prövningen.
- I prövningsplanen bestäms inte på förhand om patientens speciella vårdprogram eller läkemedelsval.
- Vid analysen av uppgifterna används epidemiologiska metoder.

I oklara fall beslutar Läkemedelsverket om förhandsanmälan skall göras om prövningen.

PIRKKO PAAKKARI
Överläkare

TINNA VOPIO
Forskare

Läkemedelsverket

Läkemedelskonsumtionen i de nordiska länderna 1999–2003

Nordisk Medicinalstatistisk Komité, Nomesko har publicerat en läkemedelsstatistik över försäljningssiffrorna i Norden för de viktigaste läkemedelsgrupperna under perioden 1999–2003. I det följande presenteras några utdrag ur boken *Medicines Consumption in the Nordic Countries*.

Konsumtionen av läkemedel mätt i dygnsdoser (DDD/1000 invånare/dag) ökade stadigt i alla de nordiska länderna. Den ökade konsumtionen beror delvis på att befolkningen åldras och användningen av läkemedel ökar med stigande ålder. Utöver detta har det under de senaste åren kommit läkemedelsbehandlingar för sjukdomar – exempelvis Alzheimer och multipel skleros – som tidigare har saknat behandling. Den ökade mängden pengar som lades ner på läkemedel beror på att man övergick till nyare och dyrare läkemedel, vilket framför allt syns i ökade kostnader för bl.a. antipsykotika och astmaläkemedel.

I alla länder försökte man dämpa de ökade läkemedelsutgifterna genom generisk substitution, d.v.s. utbyte av läkemedel. Läkemedelssubstitutionen i kombination med parallellimporten och med att patentskyddet för vissa viktiga läkemedel har gått ut bromsade upp de ökande utgifterna, åtminstone tillfälligt. Tydligast kan detta observeras i försäljningen av läkemedel som minskar magsyreutsöndringen. Denna försäljning minskade i Sverige med mer än 20 % mellan 1999 och 2003.

Ett litet urval av egenvårdsläke-

medel släpptes för fri försäljning utanför apoteken i Danmark 2001 och i Norge 2003. Detta medförde inga större förändringar i konsumtionen. Enligt en dansk utredning såldes bara omkring 15 % av preparaten på andra ställen än på apotek.

De mest använda läkemedlen

Det mest använda läkemedlet i Norden var acetylsalicylsyra i små doser, avsedd för prevention av infarkter. Det användes av 5–10 % av populationen. Furosemid, simvastatin och/eller atorvastatin låg i samtliga länder på tio-i-topplistan, enalapril och/eller ramipril gjorde det i Sverige, Finland och Danmark. Av de smärtstillande läkemedlen hörde paracetamol i Danmark, Sverige och Norge, och ibuprofen i Finland och Island till de absolut mest sålda läkemedlen. Av sömnmedlen låg zopiklon på Islands, Norges och Finlands topplista. På Finlands topplista rymdes också ett annat sömnmedel med, temazepam.

De tio mest sålda läkemedlen stod i Norge för 49 % av konsumtionen, mätt i dygnsdoser. I de övriga nordiska länderna var motsvarande siffra 23–28 %. Deras andel av läkemedelskostnaderna var klart mindre, 7–12 %. Det betyder att de mest använda läkemedlen till stora delar omfattar äldre, relativt sett billiga läkemedel.

De läkemedel som gav upphov till de största kostnaderna i alla länder är protonpumphämmare som

används vid magsår, halsbränna och refluxsjukdom samt läkemedel som sänker fetthalten i blodet. Mätt enligt terapiområde användes mest läkemedel för behandling av hjärt- och kärlsjukdomar, för smärtlindring och behandling av psykiska sjukdomar.

Läkemedel för hjärt- och kärlsjukdomar

Konsumtionen av läkemedel för hjärt- och kärlsjukdomar ökade fortfarande kraftigt, vilket främst beror på en ökad användning av relativt nya läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet och läkemedel som sänker kolesterolvärdena. Kolesterol-sänkande läkemedel användes mest i Norge, nästmest i Finland och minst i Danmark (bild 1).

Inom gruppen blodtrycksläkemedel fanns de största skillnaderna i konsumtionen av diuretika. De användes mest i Danmark (108 DID) där användningen av enbart tiazider stod för nästan hälften av konsumtionen. Minst användes de i Norge (42 DID). I Finland var användningen av bara tiazid liten (5 DID), medan användningen av tiazider tillsammans med kaliumsparande diuretika hos oss var dubbelt så stor (23 DID) som i Sverige (12 DID) och omkring fyra gånger så stor som i Danmark och Norge (6–7 DID).

Konsumtionen av betareceptorblockerare var störst i Finland (66 DID) och minst i Danmark (27DID). I användningen av kalciumblockera-

Läkemedelskonsumtionen anges i dygnsdoser (DDD, defined daily dose) vilka relateras till populationen och tiden (DDD/1000 invånare/dag). Talet anger i promille andelen av befolkningen som dagligen har använt en dygnsdos av vederbörande läkemedel. DDD är den enhet som internationellt används för läkemedelsstatistik. Den baserar sig på den genomsnittliga dagliga dosen för en vuxen då läkemedlet används för sin huvudindikation. För att göra texten mer lättläst har DDD/1000 inv./dag förkortats till DID i föreliggande artikel. De statistiska uppgifter som presenteras i texten gäller år 2003. Uppgifter från Färön, Grönland och Åland finns bara i bilderna.

DDD/1 000 invånare/dag

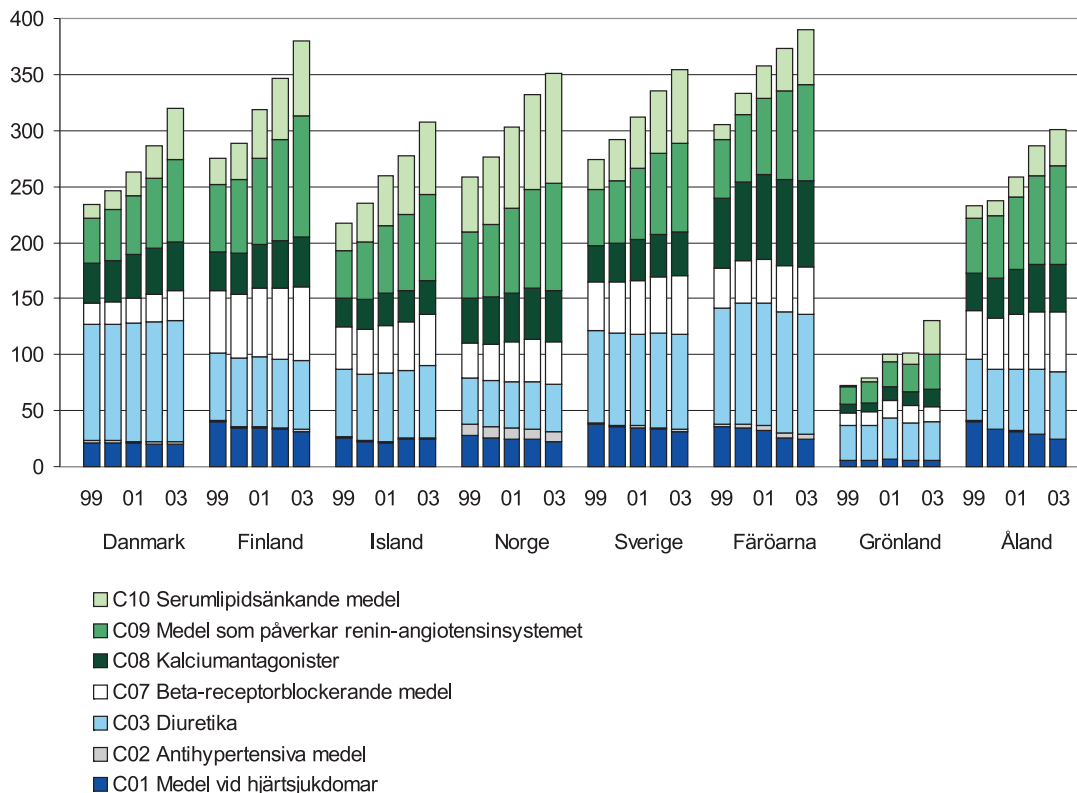


Bild 1. Konsumtion av läkemedel för hjärt- och kärlsjukdomar 1999–2003

re var skillnaden mellan länderna inte stora (31–45 DID).

Läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet användes mest i Finland (108 DID) och Norge (96 DID) och minst i Danmark (74DID). Inom gruppen fanns dock skillnader: hos oss användes mera kombinationspreparat med ACE-hämmare och diuretika (14 DID) än i de andra länderna (Sverige 2,5, Danmark 3,5 och Norge 7,5 DID). Användningen av angiotensin II-antagonister var däremot vanligare i Norge och Sverige (20–27 DID) än hos oss (19 DID).

Statinkonsumtionen gick i alla länder upp 2–4-falt under perioden 1999–2003. Konsumtionen år 2003 var 98 DID i Norge, 64–66 DID i Sverige, Island och Finland och 45 DID i Danmark.

Hormoner

Konsumtionen av p-piller minskade något i Finland och Sverige, men ökade i de övriga nordiska länderna. Användningen av preparat för hormonsättningsbehandling har minskat i Sverige, Norge och Island ända sedan 1999 och sedan 2003 också i Danmark och Finland.

Psykofarmaka

I alla länder fortsatte konsumtionen av antidepressiva att öka. De användes klart mest i Island och minst i Finland (bild 2). Särskilt har användningen av serotonin selektiva läkemedel ökat. Inom antidepressiva finns billigare utbytbara preparat och konsumtionen mätt i pengar inom denna grupp ökade något mindre (35 % i Finland) än konsumtionen mätt i dygnsdoser (45 %).

I behandlingen av psykosor har man övergått till att använda relativt nya och dyrare läkemedel än förut. Användningen av antipsykotika ökade en aning i alla nordiska länder, men mätt i pengar ökade konsumtionen kraftigt under perioden 1999–2003, mellan 62 och 138 %, i Finland 109 %.

Astmaläkemedel

Konsumtionen av astmaläkemedel har inte ökat under de senaste åren utan verkar i de flesta länderna närmast ha minskat (bild 3). Det här är en statistisk skenbild som beror på att användningen av kombinationspreparat har ökat. Det finns en fastslagen dygnsdos för kombinationspreparat; då båda de verkande ämnen intas samtidigt räknas mäng-

den läkemedel som två olika dygnsdoser. Kombinationspreparat bör användas bara för patienter vars symtom inte fås under kontroll genom inhalerade kortikosteroider och beta-2-agonister som tas vid behov. Denna anvisning förefaller emellertid inte följas. Särskilt i Norge, Island och Finland har användningen av kombinationspreparat ökat snabbt. Som en följd av detta har behandlingen av astma blivit klart dyrare i alla nordiska länder. Mätt i kostnader har exempelvis försäljningen av läkemedlen i ATC-klassen R03A (beta-agonister och beta-agonistkortikosteroidkombinationer) under perioden 1999–2003 ökat med som minst 62 % (Danmark) och som mest 165 % (Island). I Finland ökade försäljningen med 121 %.

Avslutningsvis

Användningen av läkemedel relativt likartad i de nordiska länderna, liksom också de krav den ökade konsumtionen ställer på dem som har i uppgift att begränsa ökningarna i läkemedelskostnaderna. Det finns emellertid också skillnader i läkemedelskonsumtionen. Minst läkemedel konsumeras i Danmark och mest i

DDD/1 000 invånare/dag

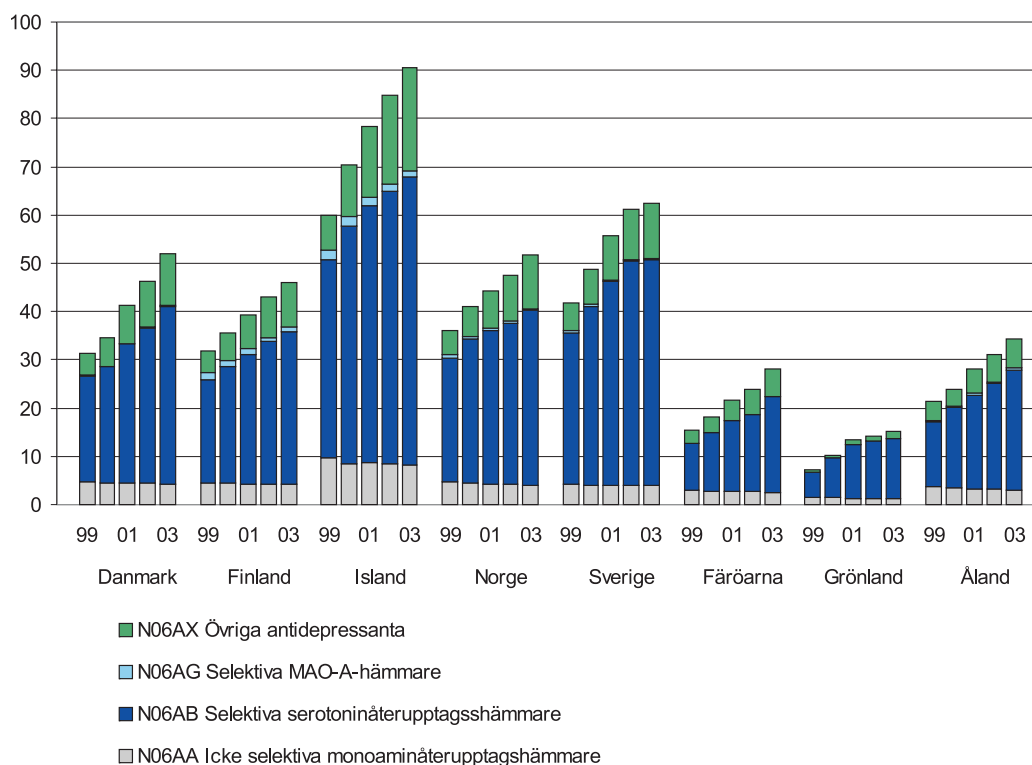


Bild 2. Konsumtion av antidepressiva 1999–2003

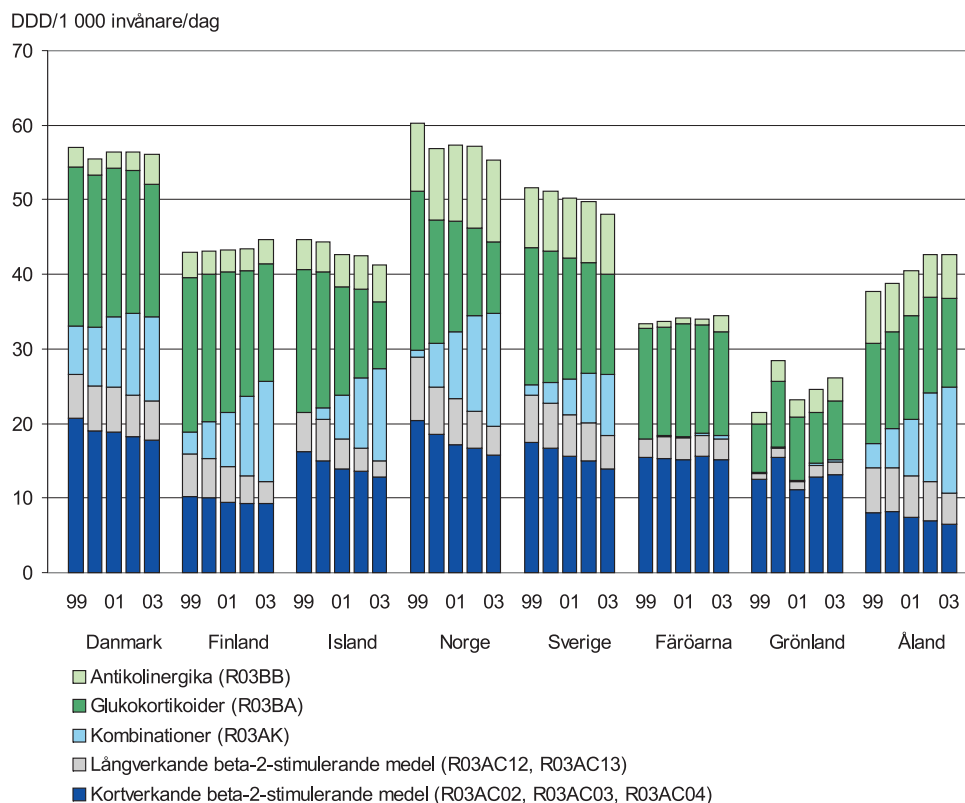


Bild 3. Konsumtion av astmainhalationer 1990–2003

Sverige och Finland. Detta gäller om man lägger ihop alla definierade dygnsdoser. Skillnaderna varierar emellertid och ett land kan ha den högsta konsumtionen av ett individu-

ellt läkemedel och den minsta konsumtionen av ett annat.

Boken *Medicines Consumption in the Nordic Countries* kan beställas via Nomeskos webbplats www.nomeskos.dk. Där kan publikationen också skrivas ut som pdf-fil.

ANNA-LIISA ENKOVAARA
Överläkare

SARI KOSKI
Specialforskare

Naturläkemedel

Läkemedelsverket

Fiskolja och fiskleverolja

Många medelålders finländare minns de dagliga fiskleveroljedoserna som de blundande och med näsan tilltäppt motvilligt svalde så att de inte skulle hinna känna smaken och lukten av fisk. Fortfarande finns samma fiskleverolja till salu, men sedan 1990-talet finns det också nya fiskoljeprodukter på apoteken och i hälsokostaffärerna.

Fiskolja (*Piscis oleum*) är olja pressad ur feta fiskar, till största delen ur fiskens kött. Köttolja från färsk fisk innehåller 10–30 % fettsyror i omega-3-serien, det vill säga n-3-fettsyror, av vilka de viktigaste är eikosapentaensyra eller EPA och dokosaheksaensyra eller DHA. Utöver EPA och DHA innehåller fiskolja små mängder andra omega-3-fettsyror och andra både omättade och mättade fettsyror. För tillverkningen av kapslar koncentreras köttoljan vanligen så att den innehåller 30–70 % omega-3-fettsyror. De färdiga kapslarna innehåller varierande mängder av dessa koncentrerade köttoljor.

Fiskolja innehåller inga vitaminer, med det går att tillsätta E-vitamin i fiskoljeprodukter för att förbättra hållbarheten. Fiskoljeprodukterna säljs i Finland närmast som kosttillskott och finns att få både i livsmedelsaffärer och på apotek.

Vissa fiskoljepreparat sägs innehålla 'farmaceutisk' eller 'ren' etyl-EPA eller E-EPA. Då har man tillfört EPA-fettsyremolekylen en etylgrupp. Etyl-EPA har använts i vissa undersökningar där man utrett fettsyror-ns inverkan på centrala nervsystemet. Etyl-EPA kan genomtränga blod-hjärnbarriären bättre än en obehandlad EPA.

Fiskleverolja (*Iecoris aselli oleum*) är olja utvunnen ur torskfis-

kars lever, främst torskens (*Gadus morhua L.*). Till skillnad från köttolja innehåller fiskleverolja utöver EPA och DHA naturligt också både A och D-vitaminer. Orala lösningar och kapslar som innehåller fiskleverolja säljs i Finland traditionellt som naturläkemedelspreparat, för vilka Läkemedelsverket beviljar försäljningstillstånd och vilka säljs på apotek.

På 1980-talet marknadsfördes hajleverolja ivrigt i Finland. Det påstods att alkylglyceriderna som oljan innehåller botar cancersjukdomar och skyddar kroppen mot skador efter strålbehandling. Det har gjorts några preliminära djurtest med hajleverolja (1), men dess säkerhet och verkan har inte testats på människor.

Livsmedelsverket och Tulllaboratoriet har analyserat 11 fettsyrepreparat (2) som fanns till salu i Finland under perioden 1998–1999. Fem preparat som bara innehöll omega-3-fettsyror och sex som innehöll både omega-3 och omega-6-fettsyror innehöll minst så mycket fettsyror som angavs på förpackningen. Administrerat enligt anvisningarna varierade dygnsdoserna av fettsyror från preparaten kraftigt. Huruvida preparaten innehöll några miljögifter analyserades inte.

Effekterna av EPA och DHA

Fiskleverolja har åtminstone i Norden och i Britannien använts sedan 1700-talet för att förebygga av A- och D-vitaminbrist. Fiskolja har inte någon traditionell användning. I dagens läge marknadsförs och används både fiskleverolja och fiskolja främst som omega-3-fettsyrekällor.

Människokroppen kan inte producera tillräckligt med vare sig eikosapentaen- eller dokosaheksaensyra. I huvudsak fås EPA och DHA genom näringsintaget, särskilt från fet fisk. I organismen används EPA och DHA som byggstenar för cellmembranerna och eikosanoiderna. Häri-genom kan EPA och DHA åtminstone inverka på hur hjärt- och kärlsjukdomar och reuma utvecklas och framskrider.

Eikosanoiderna är hormonliknande föreningar till vilka exempelvis prostaglandinerna, tromboxanerna och leukotrienerna hör. De reglerar många olika funktioner i organismen, t.ex. blodkärlens tonus, trombocyternas funktion samt inflammationsreaktioner.

Fiskoljor och hjärt- och kärlsjukdomar

Fiskens omega-3-fettsyror förefaller förebygga hjärt- och kärlsjukdomar, men exakta verkningsmekanismer och optimala doseringar är än så länge inte kända (3, 4, 5). Det mest pålitliga undersökningsresultatet gäller effekten av omega-3-fettsyror från fisk på förhöjda triglycerider i serum; fettsyrorerna sänker dem med omkring 10–33 % (6). Effekten verkar vara dosberoende och optimal vid en dygnsdos på 3–5 gram (5).

Enligt undersökningen minskar EPA och DHA letala rytmstörningar hos personer som haft hjärtinfarkt (7, 8, 9, 10, 11). Däremot verkar de inte ha någon betydelsefull effekt på förhöjt blodtryck, totalt kolesterolvärde eller HDL-kolesterol (6). Omega-2-fettsyror från fisk höjer

inte märkbart halten av LDL-kolesterol (5).

Fiskolja och humör

Under de senaste åren har man undersökt näringens betydelse i förebyggande och vård av mentala problem (12, 13). Framför allt EPA kan vara till extra nytta för depressionspatienter som får läkemedelsbehandling (14). Fettsyornas verkningsmekanismer har emellertid inte utretts i samband med behandling av depression. Gynnsamma effekter har konstaterats också vid behandling av schizofreni (12, 15) och enligt en mindre, preliminär studie kan fiskens omega-3-fettsyror i stora doser ha en utjämnande effekt vid behandlingen av bipolär sjukdom. (16).

Under 2000-talet har man även undersökt fettsyornas, särskilt DHA:s samband med koncentrationssvårigheter och ADHD-symtom hos barn, men resultaten har varit motstridiga (17, 18).

Fiskolja vid reuma och diabetes

Enligt undersökningar kan fiskolja-produkter lindra symtom på ledgångsreumatism, framför allt ömhet i lederna och morgonstivhet (19, 20, 21, 22). Effekten torde förmedlas genom eikosanoiderna. Gynnsamma effekter har konstaterats med dygnsdoser på 2,6–7,1 gram och de har vanligen visat sig först efter 2–3 månaders användning (22).

Patienter som lider av vuxendabetes rekommenderas ibland fiskolja-produkter. Man tänker sig att fettsyror som fisken innehåller kan minska den förhöjda risken för diabetespatienter att insjukna i kransartärsjukdomar. Fiskolja minskar inte glukoshalten i blodet. Dygnsdoser på över 4 g fettsyror kan försvaga diabetespatientens sockerbalans genom att öka glukosproduktionen i levern (8, 22).

Fisk bättre än kapsel?

Än så länge finns det inget entydigt svar på frågan. Det krävs tilläggsstudier för att utreda om fisken innehåller också andra faktorer än fettsyror som har en positiv effekt på hjärt- och kärlsjukdomar (5). Finländska näringsexperter rekommenderar att man äter i första hand fet fisk två gånger i veckan (2, 24). Men särskilt patienter som haft hjärtinfarkt och personer som har en förhöjd triglyceridhalt i serum kan ha nytta av att också använda näringstillskott som innehåller fiskolja (3).

I europeiska rekommendationer för förebyggande av hjärt- och kärlsjukdomar nämns det, på liknande sätt som i Finland, försiktigt att "fet fisk och omega-3-fettsyror har särskilda skyddande egenskaper" (25). I amerikanska anvisningar påpekas däremot tydligare att det behövlige tillskottet av fettsyror i stället för från fisk också kan fås genom fiskolja-preparat (26).

För andra än hjärt- och kärlsjukdomar har fiskoljornas effekter undersökts främst i fråga om fiskolja-produkter, och de positiva effekterna har i allmänhet inte kunnat konstateras för fisk i kosten.

Fiskolja bättre än fiskleverolja?

Fiskköttolja och fiskleverolja har olika fettsyresammansättningen. Då man jämför olika preparat är mängderna EPA- och DHA-fettsyror i den rekommenderade dygnsdosen avgörande. På marknaden finns både fiskolja- och fiskleverolja-preparat som innehåller de rekommenderade mängderna omega-3-fettsyror i en dygnsdos. A- och D-vitaminerna som finns i fiskleverolja har ingen effekt på hjärt- och kärlsjukdomar eller reuma.

En jämförelse mellan olika preparat försvåras av att fettsyrehalterna kan anges antingen per milliliter,

kapsel eller dygnsdos och av att det på förpackningarna ibland i stället för eller tillsammans med EPA- och DHA-mängden anges den totala mängden olja, omättade fettsyror och/eller omega-3-fettsyror i produkten.

Fiskbaserade omega-3-fettsyror bättre än växtbaserade?

Ryps- och linfröolja innehåller medellånga kedjor av omega-3-fettsyror, av vilka den viktigaste är alfa-linolenolensyra eller ALA. Fisk- och växtbaserade omega-3-seriens fettsyror, EPA, DHA och ALA har olika effekt på blodfetterna (3). ALA förefaller inte minska halten triglycerid, men kan sänka LDL-kolesterol (3). Effekten av kosttillskott som innehåller alfa-linolenolensyra på hjärta och blodkärl har undersökts mindre än fiskolja-preparatens motsvarande effekter (27).

För en hjärtpatient rekommenderas dock ofta utöver fiskbaserade omega-3-fettsyror också växtbaserade omega-3-fettsyror (3, 9). En mat-sked rypsolja innehåller exempelvis som sådan den rekommenderade dygnsdosen eller omkring 1 500 mg alfa-linolenolensyra.

Dosering av fettsyror

Det finns inte tillräckligt kunskap om dosering av produkter som innehåller fiskbaserade omega-3-fettsyror (5). Doseringsanvisningarna försvåras av att sammansättningen och fettsyrehalten i de fiskolja- och fiskleverolja-preparat som använts i undersökningar och som finns till salu varierar (2). Dessutom kan tidigare intag och halt i metaboliseringen av omega-3-fettsyror, liksom relationen mellan omega-3 och omega-6-fettsyror i dieten, påverka metabolismens respons på kosttillskott med omega-3-fettsyror. En fettsyrekapsel kan vidare ha en annan effekt på en person som vant sig vid en ameri-

kansk diet än på en som vant sig vid en finländsk.

Enligt de finländska näringsrekommendationerna ska man få i sig omega-3-fettsyror motsvarande omkring 1 % av näringens energi, vilket motsvarar 2–3 gram omega-3-fettsyror för en person som förbränner 2000 kcal per dag (3). Det motsvarar omkring 150 g fet fisk eller 4–6 fiskoljekapslar per dag, förutsatt att kapseln innehåller sammanlagt 500 mg omega-3-fettsyror d.v.s. närmast EPA och DHA.

I Amerika rekommenderas fettsyrepreparat eller fiskportioner som innehåller sammanlagt 1 gram EPA och DHA dagligen för kransartärpatienter och 2–4 gram för personer som lider av hypertriglyceremi (26).

Biverkningar av fiskolja eller fiskleverolja?

Doserade enligt rekommendationerna är preparaten vanligtvis väl tolererade. Fiskolja och fiskleverolja har använts och undersökts också för barn och med de rekommenderade doserna har man inte kunnat notera några biverkningar. Man har inte kunnat konstatera några negativa effekter av omega-3-fettsyror vid graviditet eller amning, men än så länge rekommenderas användningen av fettsyrepreparat inte på grund av att preparaten eventuellt kan innehålla miljögifter (28).

Stora doser fiskolja ger upphov till fisklukande rapningar, uppstötningar och dessutom lösare avföring. De kan också höja LDL-kolesterolvärdena (28). Större dygnsdoser än 3 gram av fiskbaserad omega-3-fettsyror kan öka benägenheten för blödning och stärka effekten av anti-koagulanter (29, 30).

De flesta fiskleveroljepreparaten innehåller den mängd A- och D-vitaminer per dygnsdos som statens näringskommitté rekommenderar (31). A- och D-vitaminerna är fett-

lösliga vitaminer och en långvarig överdosering av dem kan leda till bl.a. störningar i leverfunktionerna, förändringar i hud och benbyggnad och hyperkalcemi. Eftersom fiskleverolja innehåller A- och D-vitaminer ska den inte tas tillsammans med andra A- och D-vitaminpreparat. Under graviditet kan en överdosering av A-vitamin skada fostret (32).

Fiskolje- och fiskleveroljepreparat av hög kvalitet innehåller inte, administrerade enligt doseringsanvisningarna, skadliga mängder miljögifter. Ansvarsfulla producenter strävar efter att så noggrant som möjligt avlägsna alla orenheter som olja utvunnen ur fisk kan innehålla. Sådana orenheter är exempelvis cancerogena ämnen som dioxin och PCB-föreningar samt toxiska tungmetaller som kvicksilver och bly. I Finland är det Läkemedelsverket som bedömer kvaliteten och säkerheten i fråga om produkter som saluförs som naturläkemedel. När det gäller fiskoljor som saluförs som kosttillskott är det producenterna själva som ansvarar för att produkterna de för ut på marknaden håller hög kvalitet och säkerhet.

2002 analyserade livsmedelsmyndigheterna i Irland 15 fiskolje- och fiskleveroljeprodukter. Tio av produkterna innehöll mer dioxin än den tillåtna mängden (33). Fiskolja avsedd för människor får inom EU maximalt innehålla högst 2 piko-gram TEQ (toxicitetsekvivalent) per gram fett (34). Maximigränsen för tillåtna dioxinhalter trädde i kraft på sommaren 2002. Efter detta har producenterna förbättrat kvaliteten på sina produkter. Detta visar en brittiska analys av 33 fiskolje- och fiskleveroljeprodukter där bara två innehöll för mycket dioxin (35). Inte heller i Italien överskred dioxinhalterna i olika fiskleveroljeprodukter den maximigräns EU fastställt (36). I fiskoljeprodukter analyserade i

USA hittades inte något kvicksilver (37, 38).

De flesta fiskoljeprodukterna innehåller inte några fiskproteiner som kan ge upphov till allergiska reaktioner. I vissa fiskolje- och fiskleveroljepreparat har det dock kunnat bli kvar spår av fiskproteiner, vilket innebär att fiskallergiker ska vara försiktiga om de använder preparaten.

Fiskleveroljepreparaten kan innehålla små mängder växtoljor som jordnöts- eller sojaolja. Eftersom dessa preparat kan ge upphov till reaktioner hos allergiker, finns detta angivet på förpackningarna till preparat som saluförs som naturläkemedel. Då orenheter avlägsnas från fiskleverolja avlägsnas samtidigt automatiskt den A- och D-vitamin som oljan naturligt innehåller. Fiskleverolja som saluförs som naturläkemedel ska uppfylla kraven i fiskleveroljemonografin i Europafarmakopén också vad gäller A- och D-vitaminer. Därför är det ofta nödvändigt att ersätta de vitaminer som avlägsnats med nya A- och D-vitaminer som sådana eller i form av koncentrat, varvid vitaminerna är utblandade i exempelvis jordnöts- eller sojaolja.

Fiskolje- och fiskleveroljepreparat i flytande form ska förvaras i kylskåp efter att de öppnats. Oljan härsknar lätt då den kommer i kontakt med syret i luften. I kylskåp håller oljan vanligen ett par månader i öppnad förpackning. Fiskoljeprodukter i kapselform och öppnade flytande oljepreparat håller bra också i rumstemperatur.

Litteratur

1. Pedrono F, Martin B, Leduc C et al. Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice. *Nutr Cancer*. 2004; 48:64-9.
2. Rautio T, Niemi E, Koimäki T ym. Eri-tyisvalmisteiden markkinavalvonta

- 1998–1999. Elintarvikeviraston julkaisuja 3/2001.
3. Sarkkinen E. N-3-sarjan rasvahapot – tarpeen ravinnossa, entä sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä ja hoidossa? *Suom Lääkäril* 2002; 57:192 - 3.
 4. Kara R, Aro A. Kalan merkitys ruokavaliassa. *Suom Lääkäril* 2001; 56: 194-6.
 5. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease—fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328:30-5.
 6. Balk E, Chung M, Lichtenstein A et al. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 93. AHRQ Publication No. 04-E010-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/o3cardrisksum.htm
 7. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447 - 55.
 8. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:2747 - 57.
 9. Erkkilä A, Uusitupa M. N-3-sarjan rasvahapot suojaavat sepelvaltimotautipotilasta äkkikuolemalta. *Duodecim* 2002; 118:1631-2.
 10. Albert C. Fish oil - an appetising alternative to anti-arrhythmic drugs? *Lancet* 2004; 363:1412 - 3.
 11. Schrepf R, Limmert T, Weber PC et al. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363:1441 - 2.
 12. Tanskanen A, Sarkkinen E, Huttunen MO. Monitydyttämättömät rasvahapot psykiatriassa. *Suom Lääkäril* 2000; 32: 3109 - 11.
 13. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (tehty 16.1.2003)
 14. Tanskanen A, Tiihonen J. Omega-3-rasvahapot – uusi lisähoito masennukseen? *Duodecim* 2004; 120:2033 - 5.
 15. Peet M, Horrobin DF; E-E Multicentre Study Group. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res.* 2002; 36:7-18.
 16. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder. A preliminary double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-12.
 17. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr.* 2001; 139:189-96.
 18. Stevens L, Zhang W, Peck L et al. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids.* 2003; 38: 1007-21.
 19. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 85-97.
 20. Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27; 366–70.
 21. Kremer JM. N-3 Fatty acid supplementations in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Suppl: S349–S351.
 22. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2003; 63: 845 -53.
 23. Farmer A, Montori V, Dinneen S et al. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (tehty 30.5.2001)
 24. Sarkkinen E, Uusitupa M. Onko kalarasvalla ja n-3-sarjan monitydyttymättömillä rasvahapoilla merkitystä sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa? *Duodecim* 1996; 112: (19) 1755-63.
 25. De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K et al. Eurooppalainen suositus. Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy käytännön lääkärin työssä. *Suom Lääkäril* 2004;59:2120-8.
 26. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:151-2.
 27. Wang C, Chung M, Lichtenstein A et al. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 94. AHRQ Publication No. 04-E009-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2004. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/o3cardsum.htm
 28. Suullinen tieto Heli Malm, Teratologinen tietopalvelu 30.12.2004
 29. Harris WS. Dietary fish oil and blood lipids. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 3 - 7.
 30. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004; 38:50 - 2.
 31. Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Suomalaiset ravitsemussuosituks. Komiteamietintö 1998:7. Edita: Helsinki; 1998.
 32. Vähäkangas K, Pelkonen O. Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana. *Lääkelaitos* 2000.
 33. Anynomous. Fish oil capsules exceed European dioxin limit to be enacted on 1 July 2002. *Pharm J* 2002; 7193:487 - 92.
 34. Neuvoston asetus N:o 2375/2001
 35. www.food.gov.uk/news/newsarchive/2002/jun/fishsupplement
 36. Storelli MM, Storelli A, Marcotrigiano GO. Polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, hexachlorocyclohexane isomers, and pesticide organochlorine residues in cod-liver oil dietary supplements. *J Food Prot.* 2004; 67: 1787-91.
 37. Schaller JL. Mercury and fish oil supplements. *MedGenMed.* 2001; 3:20.
 38. Robb-Nicholson C. By the way, doctor: Are fish oil supplements safe? *Harv Womens Health Watch* 2004; 12:8.

Både fiskolja och fiskleverolja innehåller fettsyror ur omega-3-serien, huvudsakligen eikosapentaensyra (EPA) och dokosa-hexaensyra (DHA). Fiskolja utvinns ur köttet i fet fisk och fiskleverolja ur torsklever. Fiskleverolja innehåller också A- och D-vitaminer. Fiskbaserade omega-3-fettsyror kan förebygga hjärt- och kärlsjukdomar, men de exakta verkningsmekanismerna och den optimala doseringen är ännu inte kända. EPA och DHA sänker förhöjda triglycerider i serum och minskar letala rytmstörningar hos personer som har haft hjärtinfarkt (6). Den lämpliga dagsdosen av omega-3-fettsyror är omkring 2–3 gram. Det motsvarar 150 g fet fisk eller 4–6 fiskoljekapslar, om en kapsel innehåller 500 mg omega-3-fettsyror. Med dosering enligt anvisningarna på förpackningen är fiskleveroljepreparaten vanligen säkra. Dygnsdoser på mer än 3 gram kan öka benägenheten för blödning och stärka antikoagulanterns effekt. Vid användning av fiskleveroljepreparat är det skäl att komma i håg att preparaten också innehåller A- och D-vitaminer som i alltför höga doser är skadliga. Preparat av hög kvalitet innehåller inga skadliga mängder dioxin och inget kvicksilver.

JUHA NEVALAINEN
Konsult, ortoped

PETRI POMMELIN
Avdelningschef
Medicintekniska produkter

Medicintekniska produkter

Rapport över endoprotiser 2002–2003 klar

Materialet om endoprotiser i implantatregistret som upprätthålls av Läke- medelsverket omfattade i slutet av 2003 uppföljningar av totalt 180 446 ledprotiser. Antalet uppföljningsår överskrider rejält en miljon.

Har implantatregistret fyllt funktion i Finland?

Användningen av ledprotiser i Finland har nästan tiodubblats under tjugo år. Trots detta motsvarar inte antalet utförda operationer befolkningens upplevda behov av operationer. Tidigare uppfattades 100 operationer per år i en population på 100 000 personer som ett bra antal ledprotiseroperationer på höft och knä. De vildaste bedömningarna som numera framförs talar om fyra gånger större operationsbehov. I Finland finns emellertid flera kommuner där antalet ledprotiseroperationer på grund av den ålderstigna befolkningen redan nu ligger på denna nivå. Det är emellertid möjligt att publiceringen av hur många ingrepp av de vanligaste typerna som genomförs främjar en jämligare behandling av invånare i olika delar av landet – invånarna kan jämföra den egna kommunens operationssiffror med grannkommunernas, vilket i sin tur skapar ett tryck på resurseringsbesluten inom hälsovården.

Har resultaten förbättrats?

I mitten av 1990-talet ställdes man i Finland inför en ovanligt stor mängd reoperationer på konstgjorda höftleder. För att bidra till att rätta till situationen utökade Läke- medelsverket informationen om sitt implantatregister. Publiceringen av uppgifterna väckte kraftig kritik bland en del ortopedier, men kritiken har tonat av an efter att resultaten förbättrats.

Men har det verkligen skett någon förändring?

År 2003 stod de 10 mest använda ledprotisermodellerna för 85 % av den totala användningen inom implantatkirurgin. Det här är en följd av publiceringen av resultatuppgifterna, särskilt från de nordiska endoprotiserregistrens sida. Det finns omfattande forskningsresultat om nästan alla de idag vanligaste protisermodellerna.

Av alla höftprotiseroperationer i landet 1999 var reoperationernas andel 24,6 %. I dag är det bara inom sex sjukvårdsdistrikt som andelen reoperationer överskrider 20 % av alla höftprotiseroperationer. Och för en del av dessa kan man dessutom konstatera att den viktigaste orsaken ligger i att antalet första operationer har vuxit bara marginellt.

För vissa protisermodeller är hållbarhetsresultaten för både höft och knä mycket goda i hela landet. Även i det totala riksomfattande materialet utan urval är resultaten åtminstone jämförbara med internationellt publicerade serier. Den utbildning som producenterna, importörerna och fackorganisationerna bedriver har sannolikt medverkat till den gynnsamma utvecklingen.

Verksamheten med ledprotiser håller på övergå till större enheter. En sådan utveckling torde hälsas med glädje av de myndigheter som övervakar säkerheten hos medicintekniska produkter. Social- och hälsovårdsministeriet är till och med villigt att komma med rekommendationer för miniantal ledprotiseroperationer inom den offentliga hälsovården. Det finns många olika delfaktorer som medverkat till den gynnsamma resultatutvecklingen och de är svåra att särskilja. Troligtvis ger dock större operationsenheter bättre resultat – åtminstone på lång sikt. Större enheter erbjuder bättre möjligheter till uppföljning och forskning.

Nya, betydelsefulla fenomen inom

verksamheten med ledprotiser under de närmast kommande åren är att nya material för friktionsytan och material som varit ur bruk en tid introduceras, samt att ytersättningsprotiser tas i bruk igen. Finland har troligtvis – sett i relation till populationen – världens mest omfattande material om ytersättning för höfter, som följs upp i ett fristående register (n=557). Än så länge är det utifrån materialet över en reoperation omöjligt att dra några slutsatser om hur framgångsrik metoden är på lång sikt. Finland har en klar skyldighet att följa upp metoden särskilt noga och att rapportera resultaten för det ortopediska samfundet.

I och med att endoprotiser- verksamheten bli mer framgångsrik måste också registret som används för uppföljning av verksamheten preciseras ytterligare. För myndigheten som övervakar säkerheten hos medicintekniska produkter är det mest betydande projektet att specificera de material som finns tillgängliga. Läke- medelsverket håller på att färdigställa ett projekt kring implantatregistret, där varje komponent som används kommer att ha en individuell beteckning. Det här utgör ett steg på vägen mot en elektronisk databas. Mot bakgrund av de försök som gjorts i Finland är det sannolikt att ett elektroniskt system tas i bruk vid sidan av det nuvarande anmälningssystemet, men att det elektroniska systemet inte ersätter det gamla.

Innan uppgifterna förs in i registret ska de först kontrolleras för hand av två olika instanser – detta för att uppgifterna ska vara lika pålitliga som förut. Uppgifterna kontrolleras på Läke- medelsverket och sjukhusen erbjuds varje år möjlighet att kontrollera alla sina egna uppgifter individuellt innan registerrapporten körs. Största delen av alla sjukhus har vid kontrollen kunnat konstatera att summauppgifterna motsvarar sjukhusets egna uppgifter.

MINNA LEPPÄNEN
VMD, pinscher uppfödare

Komplikationer vid valpsjukevaccinering av pinschrar

Pinschern (mellanpinscher, German Pinscher) är en gammal men globalt sett ganska ovanlig hundras. I Finland registreras i genomsnitt ca 50-60 valpar årligen. Sedan 1980-talet har det hos individer av denna ras ofta rapporterats neurologiska symtom efter valpsjukevaccinationer. Liknande symtom har också sporadiskt observerats hos valpar av andra raser.

I litteraturen har encefalit och encefalomyelit beskrivits som ovanliga men i allmänhet fatala komplikationer efter valpsjuke- och rabiesvaccinationer. Typiska symtom har varit aggressivt beteende, koordinationsstörningar, anfall och andra neurologiska symtom. På basis av de kliniska symtomen samt laboratorie- och obduktionsfynd kan encefalit klassificeras som immunologisk (allergisk) eller icke-immunologisk (infektiv). I många fall är patogenesen emellertid oklar (1, 2).

Som orsak till icke-immunologisk encefalit har man misstänkt en ökad virulens hos vaccinstammen, immunosuppression eller subklinisk infektion vid vaccinationstillfället (2, 3). Levande valpsjukevaccin har rapporterats förorsaka encefalit. För valpsjuka typiska neurologiska symtom inträder i allmänhet 7-14 dygn efter vaccineringen. Symtomen varierar, men i allmänhet konstateras epileptiforma anfall, pares och ataxi. Anfallen är typiskt progressiva och svåra att kontrollera. Även ataxin är i allmänhet progredierande, men i vissa fall kan den också lindras. Behandlingen är symtomatisk, och prognosen är avvaktande (4).

Hos mopsar, maltaserhundar och yorkshireterriers har encefalit beskrivits som ett ovanligt, rasspecifikt problem. Den exakta etiologin är inte känd men såväl immunmedierade som infektiiva orsaker har mis-

tänkts. De kliniska symtomen är typiskt progressiva anfall som tillfälligt kan lindras med kortikosteroidbehandling. Prognosen är i allmänhet dålig (5, 6).

Vaccinationskomplikationer som uppträder hos pinschrar

Historia och förekomst

Det första säkert identifierade fallet i Finland konstaterades år 1984. Tikvalpen i fråga fick enligt de då gällande vaccinationsrekommendationerna ett valpsjuke-parvovirus-kombinationsvaccin i 12 veckors ålder. Ungefär 10 dygn efter vaccineringen konstaterades ataxi och lindriga epileptiforma anfall hos valpen. Ingen klar orsak för symtomen kunde konstateras och som symtomatisk behandling gavs kortikosteroider, antibiotika samt B-vitamin. Symtomen upphörde inom 4-5 dagar varefter valpen var normal igen. I samband med senare boostervaccinationer uppträdde inga motsvarande symtom. En tid efter vaccineringen konstaterades hos valpen en kraftig spolmaskinfektion som också misstänktes ha samband med vaccinationssymtomen.

Efter detta fall har det kommit in många rapporter om motsvarande symtom hos pinschervalpar. Rasföreningen (Finska Schnauzer-Pinscherklubben r.y.) samlade i början av 1990-talet bland uppfödare och hundägare in uppgifter om symtom (7). Av de ägare som svarade berättade 33,2 % om symtom deras valpar hade uppvisat efter en valpsjukevaccination. I författarens eget material ligger symtomfrekvensen på samma nivå. I hälsoenkäter som rasföreningen senare har genomfört har frekvensen för vaccinationssymtom varierat mellan cirka 20 och 30 %. Enligt uppgifter från uppfödare och

andra intresserade har symtom konstaterats också i Nederländerna, Sverige och Norge - i Britannien till och med hos ungefär hälften av de vaccinerade valparna (Kuisma I., Morrison D., Nilsson S., muntlig information). I internetdiskussioner för pinschervänner har motsvarande symtom beskrivits också i Förenta Staterna och Australien. Granskat i retrospektiv har finska hundägare vidare beskrivit typiska symtom hos åtminstone två hundar som levde på 1970-talet.

Typiska pinschersymtom

Symtomen börjar ungefär 9-12 dagar efter valpsjukevaccinationen. Författaren känner tillsvidare inte till ett enda säkert fall där symtomen har börjat efter någon annan vaccination än en valpsjukevaccination. Symtomen har också typiskt uppträtt efter den första valpsjukevaccinationen (som ges i ca 12 veckors ålder). Symtom har förekommit i samband med alla valpsjukevaccinpreparat som finns på marknaden i Finland och med såväl kombinationspreparat som då bara valpsjukevaccin har getts (7, eget material). På basis av ett försök utfört på en kull förefaller man inte undvika symtomen genom att skjuta upp vaccinationen. Hundarna i denna kull fick inte vaccinet förrän i 4 månaders ålder - trots detta uppvisade alla valpar symtom, de flesta kraftiga symtom.

De först synliga symtomen är ofta letargi, feber, illamående och rinnande ögon. I typiska fall inträder de neurologiska symtomen 1-2 dagar senare. De neurologiska symtomens allvar har varierat från lätta skakningar till ataxi av varierande grad och återkommande, kraftiga epileptiforma anfall. I laboratorieundersökningar har det hos vissa hun-

dar konstaterats något förhöjt antal vita blodkroppar, i övrigt har laboratorieproven varit normala.

Man känner till några hundar som har avlivats utan behandling, med epilepsi som diagnos. Patologiska undersökningar har inte utförts på dessa hundar. Vidare känner jag till en hund som avled tre dagar efter att anfallen började, trots behandling. Vid obduktion visade sig den dominerande förändringen vara kraftig, akut allergisk encefalomyelit. Valpsjukeinklusion eller valpsjukevirus konstaterades inte i post mortem-undersökningen.

Behandling av symtom hos pinschrar samt prognos

Behandlingen har baserats på antagandet att symtomen har allergisk bakgrund och på erfarenhet av tidigare fall. De flesta hundar med symtom har behandlats med kortikosteroider och numera ger de flesta uppfödarna valpköpare rådet att använda orala kortikosteroidpreparat (t.ex. Kyypakkaus eller motsvarande preparat) så fort de första symtomen kan skönjas. Vidare har man som läkemedelsbehandling använt bl.a. B-vitamininjektioner, antibiotika och vid behov läkemedel som avbryter anfallen (bl.a. diazepam och fenobarbital) (7, eget material). I de allvarligaste fallen som författaren har behandlat eller känner till har återkommande, kraftiga epileptiska anfall fortsatt i upp till en vecka. I de lindrigaste fallen har ägaren observerat tidvisa skakningar i ungefär ett dygn. Utöver de ovan nämnda fallen har alla hundar med symtom som författaren känner till återhämtat sig helt. Nya symtom har inte uppträtt efter senare vaccineringar.

Diskussion

Pinscherpopulationen i världen är mycket liten och följaktligen tvingas man i uppfödningen till mycket snäv inavel. Därför har man antagit att symtomen bland pinschrar till en del beror på en ärftlig, immunologisk anomali som förekommer hos rasen och som än så länge inte exakt har identifierats. Misstanken om ärftlighet stärks av observationen att hundar som själv har haft symtom får flera valpar med symtom än "friska" hundar får. Då två hundar som har haft symtom har parats har valparna uppvisat symtom med högre frekvens än valpar av symtomfria föräldrar.

Tillsvidare finns inga kontrollerade undersökningar kring effekten av olika behandlings- och läkemedelsalternativ och därför är behandlingen närmast symtomatisk och bygger på tidigare erfarenheter. Det har diskuterats om kortikosteroider som ges hundar som redan har haft lindriga symtom kan förebygga svårare symtom. Å andra sidan känner jag till hundar som har haft lindriga symtom som har försvunnit utan behandling. Genom att ändra vaccinationsåldern eller vaccinationskombinationen har man inte kunnat förebygga symtomen.

Symtom som liknar de typiska pinschersymtomen har observerats sporadiskt också hos andra hundraser. Författaren känner till några fall hos dvärgpinschrar, en nära besläktad ras. Vidare har jag konstaterat motsvarande symtom hos en mops och en Cavalier King Charles Spaniel. Till skillnad från den i litteraturen beskrivna, rasspecifika encefaliten (5, 6) är prognosen vid pinschersymtom mycket god och en fullständig återhämtning är att vänta också efter mycket svåra symtom.

Litteratur

1. Hartley WJA: A post-vaccinal inclusion body encephalitis in dogs. *Vet Path* 11, 1974: 301-312
2. Greene CE Immunoprophylaxis and immunotherapy. In *Infectious diseases of the dog and cat*. Ed. Greene CE W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, p 717-744
3. Povey RC: Distemper vaccination of dogs: factors which could cause vaccine failure. *Canadian Veterinary Journal*. 1986, 27:9 321-323
4. Greene CE, Appel M.J: Canine distemper. In *Infectious diseases of the dog and cat*. Ed. Greene CE W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, p 9-23
5. Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN: *Handbook of Veterinary Neurology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, 453
6. Vandeveld M.: Neurologic diseases of suspected infectious origin. In *Infectious diseases of the dog and cat*. Ed. Greene CE W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, p 530-540
7. Hillgen J., Koivisto M.: Rokotukset ja rokotusten jälkeiset komplikaatiot koirilla. Studie inom fördjupade studier. Veterinärmedicinska fakulteten, Helsingfors universitet 1996, 47 sidor

TITA-MARIA SAUKKO
Veterinär

KRISTINA LEHMANN
VMD

Läkemedelsverket

Biverkningar av immunologiska läkemedel för djur 2003

De biverkningar av djurläkemedel som år 2003 rapporterades till Läkemedelsverket presenteras i två artiklar. I senaste nummer presenterades biverkningar som anmälts för farmakologiska preparat. I detta nummer behandlas biverkningar av immunologiska läkemedelspreparat. Antalet misstänkta biverkningar i anknytning till vaccin växte explosionsartat under åren 2002–2003 (diagram). År 2003 inkom totalt 228 sådana anmälningar. Mer än 90 % av anmälningarna gällde misstänkta biverkningar hos hund. Om biverkningar hos andra djur, förorsakade av immunologiska preparat, inkom 18 anmälningar.

Sedan urvalet vaccin för hundar krympte har veterinärerna anmält biverkningar synnerligen flitigt. Frekvensen biverkningar hos hund har därmed stigit till en internationellt sett hög nivå. Någon orsak till feno-

menet har inte med säkerhet identifierats; i de övriga EU-länderna har det inte rapporterats tillnärmelsevis lika många biverkningar av samma hundvaccin.

Oväntade biverkningar är ovanliga och nästan inga sådana anmälades i fjol. Det behövs fortfarande mera information om oväntade biverkningar, för att nödvändiga åtgärder ska kunna vidtas. Det kan till exempel bli fråga om att lägga till en varning i produktresumén.

Biverkningar hos produktionsdjur

För produktionsdjur gjordes sex anmälningar om vaccin. Av dessa gällde två misstankor om biverkningar hos häst. Båda hästarnas hals hade ömmat i ett par dagar efter att ett kombinationsvaccin hade givits. Hos tre svin konstaterades anafylak-

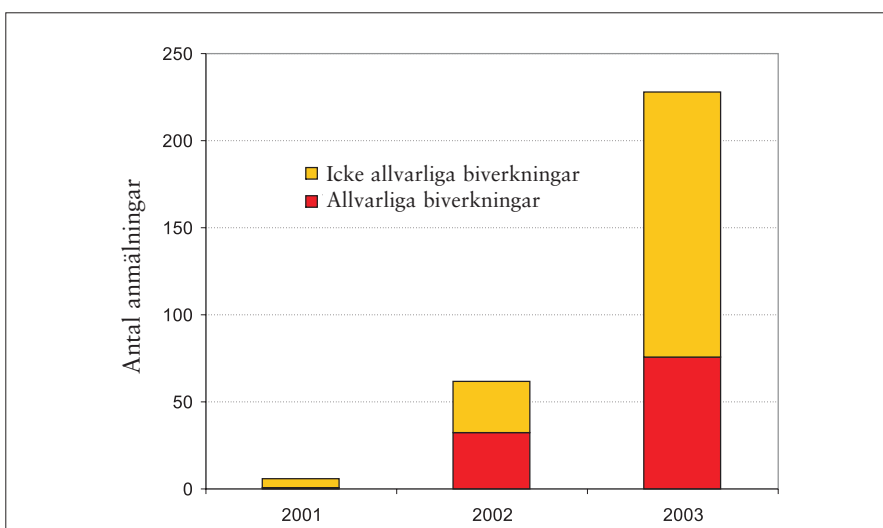
tisk chock efter en erysipeloidvaccination eller kombinerad parvo-erysipeloidvaccination.

På en fjäderfågård misstänktes dessutom att ett vaccin mot blåvingesjuka som gavs i dricksvattnet saknade terapeutisk effekt på flocken av avelshöns. I en uppföljningskontroll var antalet antikroppspositiva djur betydligt lägre än väntat. Läkemedelsverket tog kontakt med veterinären som hade skött gården för att få noggrannare uppgifter om gårdens vaccinationsförfaranden och populationsstorleken. Tillsammans med EELA:s forskningsenhet för virologi och institutionen för basveterinärmedicin utredde man med hur stora sampel av prover man kunde påvisa avsaknaden av effekt.

Innan ytterligare åtgärder vidtas och man tar kontakt med vaccintillverkaren måste man emellertid i fall av misstankor om bristande effekt kontrollera att ingenting som kan sänka vaccinets kvalitet har inträffat i expedieringen, förvaringen eller användningen av vaccinet. I det aktuella fallet gick det inte att få fram alla nödvändiga uppgifter om dessa av preparatet oavhängiga omständigheter som kan leda till att effekten försvagas eller uteblir. På andra gårdar som använde vaccinet konstaterades inga problem med effekten. Fallet klassificerades som en biverkning osannolikt orsakad av vaccinet.

Biverkningar hos katt

Hos katter misstänktes biverkningar av vaccin i 12 fall. Tre av dessa klassificerades som allvarliga. Anmäl-



Rapporterade biverkningar av immunologiska läkemedel för djur 2001–2003

ningarna gällde flera olika vaccin.

I två anmälningar beskrivs sedvanliga symtom på anafylaxi hos katt. I båda fallen har symtomen identifierats bristfälligt och i det ena fallet ledde obehandlad anafylaktisk chock till kattens död. Som symtom utvecklade båda katterna relativt snabbt efter vaccinationen våldsamma kräkningar, rastlöshet och flåsande. Övriga typiska symtom kan vara klåda i ansiktet, andnöd, cyanos, salivation och kollaps.

Hos en katt konstaterades ödem och alopeci på injektionsområdet efter vaccinationen. Lokal alopeci hos katt är ovanlig efter vaccinationer. Orsaken antogs vara kutan vasculit. Hos sex katter konstaterades ospecifika symtom som aptitlöshet, nedstämdhet, illamående, diarré och feber. I tre fall passade symtomen som utbröt efter vaccinationen in på en infektion i de övre luftvägarna eller en ögoninfektion. I dessa fall misstänks att en subklinisk virus utbröt till klinisk sjukdom utlöst av vaccinet.

Hos två katter överskred antikropparna i blodprov tagna efter en rabiesvaccination inte den nivå som krävs för export. I dessa fall kan man konstatera, liksom i fråga om hund, att vaccinationsskyddet inte bara består av humoralt utan också av cellmedierat immunsvär, och att antikropps-nivån därför inte nödvändigtvis korrelerar med det verkliga skyddet mot sjukdomen.

Biverkningar hos hund

År 2002 inkom till Läkemedelsverket 56 anmälningar om misstänkta biverkningar av vaccin hos hund. År 2003 var antalet anmälningar 210! Anmälningarna av vaccinbiverkningar hos hund dominerar därmed hela biverkningsuppföljningen. Oroliga veterinärer ser idag fler vaccina-

tionsreaktioner än någonsin och rapporterar dem också samvetsgrant. Under år 2003 blev det uppenbart att biverkningsincidensen för de vaccin för hundar som används i Finland är exceptionellt hög jämfört med de övriga medlemsländerna i EU. Finland skickade en officiell förfrågan om incidensen biverkningar av vaccin till de övriga medlemsländerna, och i inget annat land hade man konstaterat ens tillnärmelsevis så höga incidenser som i Finland. En arbetsgrupp sammanställd av experter på biverkningar kunde inte hitta någon förklaring på fenomenet.

Av de totalt 210 anmälningarna klassificerades 71 som allvarliga. I nästan alla allvarliga fall hade hunden snart efter vaccinationen utvecklat anafylaktisk chock. I Finland såldes år 2003 sammanlagt 383 000 doser hundvaccin vilket innebär att den totala frekvensen vaccinationsreaktioner hos hund är cirka 0,055% och allvarliga reaktioner cirka 0,019 %. Incidensen 0,055 % innebär 5–6 reaktioner per 10 000 vaccinationer.

Rabiesvaccinen ensam förorsakade inte allvarliga reaktioner. I de fall som ledde till kraftiga reaktioner hade hundarna däremot fått olika kombinationer, enskilda kombinationsvaccin eller bara parvovirus- eller leptospiravaccin. Symtomen vid de allvarliga reaktionerna var klassiska symtom på anafylaxi hos hund. I de lindrigare allergiska reaktionerna (121 anmälningar) noterades symtom som ödem kring huvudet, klåda, kräkningar, nedstämdhet, urtikari och som ovanligt symtom angioödem.

Hos femton hundar misstänktes den terapeutiska effekten av vaccinationen ha uteblivit. Hos fjorton hundar hade rabiesvaccinet inte höjt antikropparna till den nivå som

krävs för export. Hos en hund konstaterades inga antikroppar efter en leptospirovaccination. Denna hund hade fått två andra vaccin samtidigt som leptospirovaccinet, och miss-tanken kvarstår följaktligen att den terapeutiska effekten uteblev på grund av interaktion. Interaktionen mellan olika tillverkares vaccin har inte undersökts.

Hos två hundar konstaterades lokala reaktioner förorsakade av vaccin som innehöll aluminiumhydroxid som adjuvant; hos den ena utvecklades en abscess vid injektionsstället, hos den andra en granulomatös svullnad. Endast en pinschervalp rapporterades ha fått encefalitsymtom av den första valpsjukevaccinationen. Invid finns en artikel om vaccinationssymtom hos pinschervalpar.

Diskussion

Eftersom Finland är ett mycket litet marknadsområde för veterinärmedicinska läkemedel är tillverkarna ovilliga att ansöka om försäljnings-tillstånd i Finland. Så har det gått också med hundvaccinen. Läkemedelsverket kan bevilja försäljnings-tillstånd för ett preparat bara om någon har ansökt om försäljnings-tillstånd.

Biverkningar av hundvaccin har varit exceptionellt vanliga i Finland. Orsaken är oklar. En klen tröst är att det bara har förekommit en allvarlig, letal reaktion. Av biverkningsanmälningarna kan man utläsa att anafylaxi identifieras rätt väl hos hund, men att behandlingen är mycket varierande. En artikel om patofysiologi för och behandling av anafylax har nyligen publicerats i TABU (1). Läkemedelsverket när förhoppningen att denna Erja Kuuselas artikel ska fungera som en påminnelse om de bästa vårdmeto-

derna. Före varje vaccination borde veterinären (och ägaren) alltid genom en nytto-riskbedömning överväga djurpatientens vaccinationsbehov.

I samband med biverkningar konstaterade hos hund har det framkommit osäkerhet om när vaccin kan kombineras. Läke-medelsverket vill påminna om att i alla de fall då en samtidig användning av två vaccin genom provningar har konstaterats vara säker och effektiv enligt definitionerna i indikationerna nämns detta i produktresumén. Om det inte finns information om samtidig användning meddelas även det, och veterinären är skyldig att informera ägaren om saken. I sista hand är det ägaren som fattar ett informerat beslut om hur han eller hon vill att djuret ska vaccineras.

En situation där djurets titer av rabiesantikroppar efter vaccinationen inte överskrider den nivå som krävs för export är otrevlig såväl för veterinären som för djurets ägare. Man bör emellertid minnas att rabiesvaccinet har utvecklats till en produkt som så tryggt som möjligt ska ge ett så effektivt skydd som möjligt mot en dödlig zoonotisk sjukdom. Vaccinet har inte utvecklats för att höja antikropparna över någon viss, konstgjord gräns. Nivån på antikropparna korrelerar inte direkt med djurets skydd mot sjukdomen (2).

Fibrosarkom hos katt i samband med vaccination är ett aktuellt ämne inte bara i Förenta Staterna utan också i Europa (3, 4). I Europa förefaller incidensen för fibrosarkom hos katt vara något lägre än i Förenta Staterna (5). I Finland anmäldes år 2003 inte ett enda fall av fibrosarkom hos katt, även om fall säkert förekom. Orsaken torde vara att tumören är svår att kombinera med ett visst preparat, varvid det också är vanskligt att göra en normal

biverkningsanmälan. Läke-medelsverket planerar därför ett samarbete med patologerna för att kartlägga dessa fall. Patologen sänder den behandlande veterinären eller kattägaren en blankett på vilken ägaren kan ge sitt medgivande till att Läke-medelsverket får tillgång till patologens utlåtande och kan kontakta ägaren för att utreda kattens historia av vaccinationer och läke-medelsbehandlingar. Förhoppningsvis kan man på detta sätt utreda hur allmän denna sjukdom med mycket dålig prognos är i Finland. Samtidigt kan vi bidra till EU:s interna uppföljning.

Nästan alla biverkningar som har uppträtt efter vaccinationer har varit väntade: allergiska reaktioner, lokala reaktioner samt ospecifika reaktioner som feber, trötthet eller kräkningar och diarré. Det är enkelt att förbereda sig för väntade biverkningar, och de har i nästan alla fall gått att behärska. Mycket få oväntade biverkningar har observerats. Allvarliga biverkningar förorsakade av vaccinationer var mycket ovanliga år 2003 och är ett lågt pris för att hundratusentals djur i Finland får skydd mot dödliga eller zoonotiska sjukdomar.

Litteratur

1. Kuusela, E. Om anafylaxin hos djur. TABU 4, 2004:35–36.
2. Mackay, D., Ilott, M. & Page, K. Pets and postmarketing surveillance of veterinary rabies vaccines authorized in the UK. Vet Rec, Aug 2003: 155.
3. Kass, P.H., Spangler, W.L. et al. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. J Am Vet Med Assoc. 2003 1;223(9):1238-1292.
4. Seguin, B. Feline injection site sarcomas. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2002 Jul;32(4):983-995.
5. Gobar, G.M. & Kass, P.H. World wide web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. J Am Vet Med Assoc. 2002 15;220(10):1477-1482.