



## Läkemedelskommitténs ledamöter 2006

### Klinisk farmakolog:

Rune Dahlqvist, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

### Läkare länssjukvård:

Magnus Gibson, Medicinkliniken  
Bengt Sandhammar Kirurgkliniken  
Robert Öhman, Psykiatriska kliniken

### Läkare primärvård:

Kerstin Asplund, Kvinnohälsan  
Jan Håkansson, Krokombom, ordf  
Per Magnusson HC Järpen

### Privatläkare

Vakant

### Sjuksköterskor länssjukvård:

Carina Träskvik, Medicinkliniken

### Sjuksköterskor primärvård:

Ingrid Roempke, HC Odensala  
Marianne Nilsson, HC Zätagränd

### Barnmorska:

Ulla Karin Högbom, HC Zätagränd

### Tandläkare

Per Ekman, Specialisttandvården, Z-gränd

### Sjuksköterska kommunal hälso- och sjukvård:

Ann-Catrin Stagervall-Bengtsson,  
MAS Bräcke kommun

### Farmaceuter:

Ulrica Eriksson, AO Avtal, Sjukhusapoteket,  
Inga-Lill Lindgren, Kundkanal Samhälle,  
Jämtlands län  
Eva-Kari Markland, AO Avtal, Sjukhusapoteket  
Björn Stalby, AO Avtal, Sjukhusapoteket, sekr

### Läkemedelskommitténs arbetsutskott:

Kerstin Asplund, Eva-Kari Markland  
Magnus Gibson, Björn Stalby  
Jan Håkansson, Carina Träskvik

## Läkemedelskommitténs expertgrupper

<b>Mage-tarm</b>	Magnus Hellblom, med Conny Svensson, kir Kristina Seling, HC Krokombom
<b>Blod</b>	Karin Eriksson, med Eva-Pia Darsbo, HC Odensala
<b>Vätskor</b>	Caroline Starlander, anestesi Peter Åhlund, IVA
<b>Hjärta-kärl</b>	Thomas Mooe, med Bo Friberg, med Per Magnusson HC Järpen
<b>Hud</b>	Arne Pettersson, hud
<b>Gyn</b>	Mats Hultman, gyn Eva Samuelsson, HC Krokombom Ulla Karin Högbom, HC Zätagränd
<b>Urologi</b>	Göran Beskow, kir Niels Hedin, HC Odensala
<b>Hormoner</b>	Olof Wälinder, med Mikael Lilja, HC Odensala
<b>Infektion</b>	Lars Erik Olofsson, inf Gunnar Nilsson, HC Frösön Bengt Svensson, ÖNH
<b>Smärta</b>	Christer Fridman, anestesi Torgny Smedby, med
<b>Nerver</b>	Lars Johan Liedholm, med Pierre de Flon, med Kerstin Asplund, Kvinnohälsan
<b>Psyke</b>	Robert Öhman, psyk Sven Sundin, HC Lit
<b>Lungor och allergi</b>	Jaques Löfvenberg, lung Måns Laudon, HC Krokombom Anna Sandin, Barnkliniken
<b>ÖNH</b>	Bengt Svensson, ÖNH Anita Sydbom, HC Funäsdalen
<b>Ögon</b>	Johan Rudebjer, ögon
<b>Pediatrik</b>	Anna-Lena Nilsson, Barnkliniken
<b>Antidoter</b>	Thomas Olsson/BoFriberg Elizabeth Warding, akutavd

---

## JÄMTmedel

Informationsblad från Jämtlands läns landstings läkemedelskommitté

Internetadress: <http://www.jll.se/net/Startsida/H%e4lso-+och+sjukv%e5rd/L%e4kemedel/L%e4kemedelskommitt%e9>

Ansvarig utgivare: Jan Håkansson

Redaktör: Björn Stalby

Redaktion: Sjukhusapoteket Östersunds sjukhus, 831 83 Östersund tel. 063-153299, fax. 063-131403

Tryck: Landstingstryckeriet, Östersund

**Innehåll i detta nummer:**

Z-läkemedel 06 - 07 .....	3
Mage tarm .....	4
Blod .....	4
Hjärta-kärl .....	4
Hud .....	5
Gynekologi .....	5
Urologi .....	6
Endokrinologi .....	7
Infektioner .....	8
Rörelseapparaten .....	8
Smärta .....	9
Neurologi .....	10
Psykiatri .....	11
Beroendetilstånd .....	11
Andningsvägar .....	11
Allergi .....	11
Ögon .....	12
Öron-Näsa-Hals .....	12
Vätskepolicy vid Östersunds sjukhus .....	12

## **Z-läkemedel 06-07**

Vid revision av Z-läkemedel 06-07 har expertgrupperna under hösten –05 lagt fram förslag, som efter diskussion har godkänts av läkemedelskommittén. Expertgrupperna har följt utvecklingen inom sina respektive områden och värderat nya studiers relevans för praktisk sjukvård i vårt län. Rekommendationerna har anpassats till rapporter från SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) och behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket där sådana funnits.

Vid urvalet har principer om medicinsk ändamålsenlighet, dokumentation, terapitradition och ekonomi tillämpats, där den medicinska ändamålsenligheten är överordnad de övriga. Listan avser inte att vara heltäckande utan snarare en baslista för vardagssjukvården. Z-läkemedel finns också tillgänglig på läkemedelskommitténs hemsida, varifrån man kan länka till Läkemedelsboken, FASS m m.

Följande kommentarer har författas eller godkänts av expertgrupperna.

## Z-läkemedel 06 - 07

### Kommentarer från läkemedelskommitténs expertgrupper och läkemedelskommittén

#### Magsäck-tarm

Rekommendationerna vad gäller behandling av syrerelaterade besvär och sjukdomar har inte förändrats. Omeprazol är likvärdigt med lansoprazol i behandlingseffekt men betydligt mer fördelaktigt då priserna jämförs. Esomeprazol (Nexium) bör reserveras för akutbehandling av svår edoskopiverifierad esofagit.

Det som fortfarande är viktigast, är att inte behandla besvär som inte är klart syrerelaterade med läkemedel som H2 blockerare och protonpumpshämmare. Man riskerar i dessa fall att orsaka besvär som inte fanns från början med den re-bound effekt som utsättning av protonpumpshämmare orsakar.

Magsäcken reagerar på utsättning av PPI med ett större gastrinpåslag och en större känslighet för surhet än vad man hade innan behandlingen insattes och det är viktigt att informera patienterna om detta och att sätta ut behandlingen så snart som möjligt. Har man stått på PPI under längre tid än en månad rekommenderas stegvis nedtrappning under några veckor - några månaders tid.

Vid besvär med trög mage rekommenderas i första hand preparat som inte ger några långtidsbiverkningar och som därför kan användas dagligen under

lång tid. Om dessa preparat inte hjälper helt och fullt kan laxerande läkemedel användas tillfälligt. Där rekommenderar vi resulax för rektal obstipation då detta är lite enklare att administrera än microlax. För förstoppning som sitter lite högre upp rekommenderar vi Laxoberal/Cilaxoral. Skulle dessa visa sig vara olämpliga eller inte hjälpa fullt ut så rekommenderas Movicol, vilket även kan lösa upp fekalom.

#### Blod

Ingen förändring. Avsnittet kvarstår oförändrat från förgående Z-läkemedel.

#### Hjärta-kärl

##### Hypertoni

ALLHAT- och ASCOT- studierna har sedan förra listan publicerat sina resultat och det har medfört att tiazider, ACE-hämmare och kalciumblockeraren amlodipin stärker sin dokumentation och får betraktas som förstahandsmedel. Amlodipin har nu klart starkare dokumentation än den i övrigt likvärdiga kalciumantagonisten felodipin och rekommenderas när nyinsättning av kalciumantagonist är aktuell. En metaanalys av studier av betablock-

erare vid primär prevention presenterades i höst i Lancet. Man kunde konstatera att betablockerare tycks ge sämre skydd mot stroke än andra blodtrycks-sänkande läkemedel. Vi har därför valt att begränsa rekommendationen av metoprolol till patienter som har krans-kärlsjukdom eller hjärtsvikt där detta preparat har god dokumentation.

##### Blodfettrubbningar

Simvastatin har de senaste åren stärkt sin ställning bland annat efter publiceringen av 10-årsuppföljningen av 4S-studien. Under de första 5 åren randomiserades patienter till simvastatin eller placebo. Sedan avbröts studien och alla som behövde kunde förskrivas statin. Fortfarande 10 år efter studiens början hade de som fick simvastatin de första fem åren ökad överlevnad. Det var ingen ökad förekomst av cancer eller andra allvarliga sjukdomar hos simvastatinbehandlade i 10-årsuppföljningen, vilket utgör ett starkt stöd för att simvastatin har god långtidssäkerhet.

##### Trombosprofylax vid ischemisk hjärtsjukdom

Oförändrad rekommendation för ASA och clopidogrel. Det senare endast vid definitiv ASA-allergi.

### Tillägg med anledning av beslut från Läkemedelsförmånsnämnden

Efter att Z-läkemedel fastställts har Läkemedelsförmånsnämnden beslutat att begränsa subventionen av läkemedel för magsyrerelaterade problem. Av protonpumpshämmarna kommer endast generiskt omeprazol och pantoprazol (Pantoloc) och med begränsad indikation esomeprazol (Nexium) att ingå i läkemedelsförmånen från 1 maj 2006.

H2-blockerare kommer inte alls att vara subventionerade. Många patienter som under lång tid använt läkemedel, som förlorar subvention kommer att höra av sig för att höra hur de ska göra. **Det bör ses som ett tillfälle att överväga om det finns möjlighet att trappa ned behandlingen i stället för att slentrianmässigt byta till omeprazol.** För de patienter där det finns stark indikation att fortsätta behandlingen är omeprazol ett fullvärdigt alternativ för de allra flesta.

### Angina pectoris

Anfallskuperande - oförändrad rekommendation.

Anfallsförebyggande - oförändrad rekommendation. Felodipin och atenolol byts mot amlodipin resp. metoprolol med hänsyn till förändrad rekommendation under hypertoni. Ger en mer konsekvent lista med färre preparat.

### Sekundärprofylax efter hjärtinfarkt

Metoprolol och Seloken ZOC, bedöms jämförbara. I övrigt oförändrat avseende ASA, clopidogrel 3 månader efter icke ST-höjningsinfarkt samt vid ASA-allergi, simvastatin samt ramipril.

### Sekundärprofylax efter ischemiskt stroke

Oförändrat avseende ASA, dipyridamol, clopidogrel (vid definitiv intolerans mot ASA och dipyridamol), warfarin (vid förmaksflimmer).

### Arytmi

Atenolol kan ersättas av metoprolol enl. argument ovan.

Oförändrat avseende bisoprolol, verapamil och digoxin.

### Hjärtsvikt

Efter CHARM studien är candesartan den AII antagonist som har bäst dokumentation för användning vid hjärtsvikt. Måldosen är 32 mg per dag. Candesartan ersätter losartan som alternativ vid ACE-hämmerintolerans.

Rekommendationen blir då:

*Icke symtomgivande nedsatt vänsterkammarfunktion (NYHA I)*

Enalapril

Ramipril

*Måttlig hjärtsvikt (NYHA II)*

ACE-I i kombination med betablockere

Bisoprolol

*Vid behov diuretika*

Furosemid

Bendroflumetiazid

*Svår hjärtsvikt (NYHA IV)*

ACE-I i kombination med betablockere, spironolakton samt furosemid.

OBS! Fortlöpande uppföljning avseende elektrolyter.

*Vid förmaksflimmer:*

Om ej kontraindicerat ges warfarin.

*Tilläggsbehandling vid svår svikt:*

Överväg digitalis.

*Vid ACE-I intolerans:*

Candesartan.

## Hud

### Medel vid infektioner

Ättiksyra 5mg/ml har tillkommit. Den är användbar för lokalbehandling av bensår med förekomst av Pseudomonas.

### Medel mot seborré och akne

Tetracyklin har bytts till lymecyklin (Tetralysal). Orsaken är problemen som är förknippade med långtidsbehandling med tetracyklin, som inte bör intas 1 tim före - 2 tim efter måltid.

Klindamycin har utgått från listan. Orsaken är behovet att minimera bruket av antibiotika, även i form av lokalbehandling. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer 1996 är klindamycin inte rekommenderad förstahandsbehandling vid lindrig akne. Vid måttlig akne rekommenderas i första hand bensoylperoxid, azelainsyra eller tretinoin (som vi nu har ersatt med adapalene). I andra hand rekommenderas bensoylperoxid + klindamycin.

### Medel mot rosacea

Metronidazol kvarstår tills vidare på listan trots behovet av att om möjligt undvika lokala antibiotika. För att prova

ett nytt alternativ har vi lagt till azelainsyra (Finacea) även om vi ännu har mycket liten erfarenhet av preparatet. Ett annat preparat som kan vara värt att prova är Svavel 10% i Essex kräm ATL. Detta användes två gånger/dag. Patienterna bör varnas att det kan ge irreparabla skador på silversmycken.

## Gynekologi

### Hormonell antikonception

*Kombinerade p-piller*

(innehåller både östrogen och gestagen)

I den nya upplagan av Z-läkemedel har vi valt att bara ha med kombinerade p-piller som är förstahandspreparat, dvs de som innehåller levonorgestrel som gestagen. Risken för venös trombos är ökad med alla typer av kombinerade p-piller och uppgår till 2-4 fall av trombos per 10 000 användarår.

Vid förstagångsanvändning rekommenderas i första hand ett monofasiskt lågdoserat p-piller innehållande levonorgestrel (Follimin, Neovletta) då dessa p-piller är mest välstuderade när det gäller trombosrisk och medför ungefär hälften så stor riskökning som kombinerade p-piller innehållande desogestrel.

Läkemedelsverket har nyligen haft en workshop om antikonception och de nya rekommendationer finns nu publicerade. Där finns också sammanställningar över aktuell kunskap avseende positiva och negativa hälsoeffekter av kombinerad hormonell antikonception. Positiva effekter är förutom skydd mot önskad graviditet en halverad risk för ovarial- och endometrie cancer efter flerårig användning. Förekomst av järnbristanemi, dysmenorré och godartade ovarial-cystor minskar.

Negativa effekter är framförallt en ökning av bröstcancer risken med 20%. Eftersom grundrisken för bröstcancer varierar i olika åldersgrupper får denna relativa riskökning olika betydelse för

olika åldrar. Den förhöjda risken tycks avta och försvinna inom en tio-årsperiod efter att p-pilleranvändning avslutats. Om 10 000 kvinnor mellan 25 och 29 år använder p-piller under fem år förväntas 4,7 extra bröstcancerfall vid 40 års ålder. Risken för cervixneoplasia ökar med ökande tid av p-pilleranvändning och är dubblerad efter mer än tio års användning. Detta samband tycks kvarstå även när man tagit hänsyn till faktorer som speglar sexuell aktivitet och påvisad HPV-infektion.

De epidemiologiska studier som ligger till grund för beräkning av cancerrisker gäller i huvudsak äldre högdoserade kombinerade p-piller. Förutom ett samband med venös trombos medför p-pilleranvändning två till fem gånger ökad risk för stroke och hjärtinfarkt. Riskökningen är starkt korrelerad till ålder > 35 år, rökning och förekomst av andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

### Gestagena metoder

Gestagena metodertycks inte öka risken för VTE eller kardiovaskulär sjukdom men det finns få studier. Kunskapsläget när det gäller gestagener och risk för bröstcancer är osäkert. Inga data talar för att gestagenmetoder påverkar risken för endometrie- cervix eller ovarialcancer.

### Högdosgestagen

DepoProvera bör bara användas till kvinnor över 19 år då andra metoder är olämpliga. Man har sett en förlust av benmassa jämfört med hos icke-användare. Hos kvinnor 19 år och yngre kan detta leda till att de ej uppnår förväntad peak bone mass. Hos kvinnor äldre än 19 år får man en återgång till normal benmassa efter avslutad DepoProvera. Vid användning under längre tid än två år bör man noga väga fördelar mot nackdelar och även bedöma andra riskfaktorer för osteoporos (rökning/alkohol, anorexia, långtidsanvändning av andra läkemedel som kan minska benmassan såsom antiepileptika och glukokortikoider).

### Mellandosgestagener

I denna grupp återfinns sedan tidigare Implanon (implantat). Vi har kompletterat listan med Cerazette som har en högre effektivitet än vad lågdosgestagener har. Glömskemarginalen är längre, en studie har visat 12 timmar.

### Lågdosgestagener

Follistrel har utgått eftersom det inte längre saluförs.

### Östrogenbehandling

Sen föregående upplaga av Z-läkemedel har komplettering gjorts med hormontillskott innehållande gestagenet MPA (medroxyprogesteron) som tolereras bättre av vissa kvinnor. Dessutom har vi lagt till Livial som i en stor epidemiologisk undersökning tycktes orsaka färre fall av bröstcancer än traditionella östrogen-gestagenkombinationer.

I den s.k. WHI-studien som visat ökad risk för bröst-cancer behandlades kvinnorna med östrogen kombinerat med gestagen. För de kvinnor som enbart erhöll östrogen ökade ej risken för bröstcancer.

Vid behandling av lokala östrogenbristsymtom utgår Ovosterin tablett som kan medföra endometriehyperplasi och blödningar. Lokal behandling rekommenderas i första hand.

Beträffande behandling i plåsterform vill vi påminna om den negativa miljöeffekt som uppstår om plåster spolans ned i avloppsvattnet i stället för att helst återlämnas till apoteket för förbränning. Höga koncentrationer av aktiv läkemedelssubstans finns kvar i plåster efter användning och påverkar det marina livet negativt. Detta gäller inte bara hormontillskott utan även andra hormonberedningar i plåster- eller ringutförande, t.ex för antikonception.

## Urologi

### Instabil blåsa

Detrusitol SR (tolterodin) kvarstår som rekommenderat preparat, då det har en fördel i form av endosförfarande jämfört med alternativa preparat. Nya läkemedel har kommit i denna grupp, där erfarenheterna ännu är begränsade.

### Benign prostatahyperplasi

Här har vi två behandlingsprinciper; 5-alfareduktshämning och alfa-1-receptor-blockering. Finasterid (Proscar) är en 5-alfareduktshämmare, som ger en reduktion av prostatas volym och förbättring av urinavflödet.

Alfa-1-adrenoreceptorblockerare ger relaxation av muskulaturen i blåshals/prostata. I denna grupp finns alfuzosin, doxazosin och terazosin. Vi har för närvarande på listan Xatral OD, som kan tas en gång per dygn.

Ur effekt- och biverkningssynpunkt är skillnaderna små mellan de olika alfa-blockerarna. Kostnadsläget är också likartat och beror på vad man betraktar som normaldos. Terazosinpreparaten Hytrinex och Sinalfa är något billigare, men lite besvärligare att handskas med, kräver upptitrering. Xatral OD har störst användning i Jämtlands län och det finns inga avgörande skäl att bryta denna tradition.

Vid behandling både med finasterid och alfablockerande läkemedel är det viktigt att behandlingen följs upp och omprövas.

### Erektildysfunktion

För erektil dysfunktion föreligger tre behandlingsprinciper; alprostadil, hämmare av enzymet PDE-5 och apomorfin.

Alprostadil finns som injektion (Caverject) och som uretralstift (Bondil). Båda dessa kräver instruktion om tekniken. De har god effekt, men lokala biverkningar, som är dosberoende. Till skillnad från övriga preparat för erektil dysfunktion ingår

Caverject och Bondil i läkemedelsförmånen.

De läkemedel, som tas som tabletter är enklare att hantera och föredras av de flesta patienter med erektil dysfunktion. IPDE-5 hämmaregruppen finns för närvarande tre preparat; Viagra (sildenafil), Levitra (vardenafil) och Cialis (tadalafil).

Viagra har mest omfattande dokumentation. Cialis har längre effektduration, vilket kan vara en fördel, men också en annan biverkningsprofil med mer muskelsmärta. Levitra är ganska snarlik Viagra i sin effekttid, men har inga egentliga dokumenterade fördelar jämfört med Viagra. Cialis får nu komplettera Viagra på listan för dem där en längre effektduration är en fördel.

Patienten måste upplysas om riskerna med dessa läkemedel vid samtidig kranskärslsjukdom. De är kontraindicerade vid användning av nitrater och nyligen genomgången kranskärslsjukdom eller stroke.

I apomorfingruppen finns Uprima som enda preparat. Den kliniska erfarenheten av Uprima är att det fungerar dåligt och det strykes därför från listan.

### Nattlig polyuri

Nattlig polyuri är egentligen inget urologiskt problem, men problemen presenteras oftast som en miktionsstörning. Nattlig polyuri kan orsakas av bristande ADH-insöndring nattetid Desmopressin (Minirin) är godkänt på denna indikation. Det har relativt få biverkningar. Man måste dock vara observant på risken för hyponatremi och vattenintoxikation. Behandling måste föregås av utredning av miktionsmönstret.

## Endokrinologi

### Perorala diabetesmedel

Vi har i år kommit att rekommendera ett nygammalt preparat i den perorala diabetesarsenalen. Det är akarbos (Glucobay). Det har nu kommit en meta-analys vilken visar prevention mot makrovaskulära komplikationer. Med tanke på de goda data vilka även finns när det gäller prevention av diabetesinsjuknande för akarbos så har vi rekommenderat att det kommer med på listan. Problem finns med patientens acceptans för preparatet pga. magbiverkningar. Om man skyndar mycket långsamt så verkar det fungera ganska bra med acceptansen.

För de som tål akarbos så är det ändå så att det har den bäst dokumenterade effekten bland perorala antidiabetika när det gäller att förhindra död, hjärtinfarkt och slaganfall. Allvarliga biverkningar saknas i stort sett. Sammantaget tycker vi att det finns skäl till att ge preparatet en ny chans.

Metformin och Daonil står kvar på rekommendationslistan, inte pga goda studier utan pga gamla meriter, men metformin försvarar fortfarande sin plats som förstahandsmedel framförallt hos överviktiga diabetiker.

Glitazonerna har diskuterats men inte tagits in på rekommendationslistan. En stor placebokontrollerad studie med pioglitazon (ProActive) har nyligen presenterats. Den visade ingen signifikant effekt på studiens primära effektmått, men däremot på det viktigaste sekundära effektmåttet i studien (hjärtinfarkt+slaganfall+död). Den goda effekten uppnåddes till priset av en betydande ökning av hjärtsvikt i pioglitazongruppen. Glitazonerna får därför vänta tills säkrare data kan visas och då inväntas särskilt data på diabetiker med mindre grava hjärt-kärlsjukdomar än som var fallet i ProActivestudien.

En utförligare redovisning av studier med perorala antidiabetika kommer i nästa nummer av Jämt-Medel.

### Levemir (insulin detemir)

Levemir (insulin detemir) är ett basinsulin som kommer att tas med på den rekommenderade Z-läkemedelslistan 2006-2007. I likhet med Lantus (insulin glargine) som togs med på läkemedelslistan 2004 är Levemir en insulinanalog med förlängd effektduration.

När det gäller Levemir har man uppnått en förlängd effekt genom att till insulinet fästa en fettsyra. Detta medför att insulinet binds till albumin med hög affinitet. Levemir frisätts successivt från den subkutana vävnaden och från albumin i interstitiell vävnad och blod. Insulinnivån blir på detta sätt relativt jämn över dygnet och från dag till dag.

Levemir är en klar lösning med pH 7,4. Den maximala serumconcentrationen uppnås efter 6-8 timmar. Verkningstiden är upp till 24 timmar och steady state uppnås efter 2-3 injektioner. Levemir ges vid middag eller sänggående. Om plasmaglukos därefter ligger högt före middag bör man dela dosen och ge den morgon och kväll.

Vid jämförelse med NPH insulin har Levemir en längre verkningsstid. Man har inte kunnat visa någon skillnad i HbA1c men Levemir ger lägre fasteblodsocker och mindre dag till dag variation av fasteblodsockret. Flera studier talar för att antalet hypoglykemier, speciellt nattetid är lägre med Levemir. Det är också av intresse att Levemir inte tycks ge samma viktökning som NPH insulin.

NPH insulin är fortfarande förstahandsval som basinsulin vid diabetes mellitus. Problemet med NPH insulin är dock dess verkningsprofil med maximal effekt efter 3-5 timmar och en effektduration på högst 16 timmar. Vid dosökning på kvällen uppkommer lätt nattliga hypoglykemier. Hos typ 1-diabetiker med NPH insulin och nattliga hypoglykemier kan man därför överväga att byta till Levemir. Även hos typ 1-diabetiker med symtomgivande plasmaglukossvängningar kan man pröva Levemir. Vid övergång från NPH insulin till Levemir ges samma dos om

patienten tar en injektion NPH insulin om dagen, om två injektioner reduceras Levemirdosen till 80% av NPH dosen. Vi typ 2-diabetes gäller inte läkemedelsförmånen för Levemir eftersom det är ofullständigt studerat vid typ 2-diabetes. Den gäller däremot för Lantus även om studierna vid typ 2-diabetes är sparsamma även för Lantus. Jämförande studier mellan de två långverkande insulinanalogerna saknas. Kostnaden för de två preparaten är densamma.

## Infektioner

### Bakterieresistens

Internationellt sett har multiresistenta bakterier blivit ett allt mer växande problem och hotar, i nuvarande utvecklingstakt, att leda oss till ett tillstånd där vi för en rad ”enkla” infektionssjukdomar kan komma att behöva behandla med allt kraftigare och bredare antibiotika.

Sverige har hittills varit relativt väl förskonad från dessa multiresistenta bakterier och då i synnerhet vi här i Jämtland.

Det mest oroande nu är den allt ökande resistensen mot kinoloner (ex. Lexinor, Ciprofloxacin) hos vår vanligaste urinvägspatogen E.coli.

Vår förhoppning är att vår till dags datum gynnsamma resistensläge kan behållas genom rationell antibiotikaförskrivning och ett undvikande av överförskrivning.

### Dosering av betalaktamantibiotika

Den avdödande effekten av betalaktamantibiotika, penicilliner och cefalosporiner, är beroende av den tiden fria (ej proteinbundna) serumkoncentrationen ligger över den minst hämmande koncentrationen (MIC) för den aktuella bakterien ( $T > MIC$ ). Effekten är således inte koncentrationsberoende.  $T > MIC$  bör helst vara 40-50% för att erhålla en god effekt vid allvarliga infektionssjukdomar ex. pneumokockpneumoni. Vid dosering av Penicillin V 1g x 2 är  $T > MIC$  endast 25%. Vid dosering 1g x 3 38%, och vid 1g x 4 50%.

Med tanke på den korta halveringstiden på ca 30 min och att  $T > MIC$  avgör den bakteriedödande effekten bör penicillin V doseras tre gånger per dygn vid allvarliga infektionssjukdomar t.ex. erysipelas och pneumokockpneumoni och om möjligt initialt vid otit och sinusit-behandling.

Vi rekommenderar vid allvarliga infektioner 3 dos regim vid behandling med PcV(Kåvepenin) samt isoxapeni-cilliner (Heracillin) och amoxicillin (ex Amimox)

### Kinolonbehandling och UVI

Kinolonresistens hos E.coli utgör i vårt län ett växande problem. För några år sedan var denna endast 1-2%. År 2005 räknar vi med en 8% resistens. Vi följer därmed det mönster som man sett i ett flertal europeiska länder, bara det att vi kommer 10 år senare.

För att förhindra denna utveckling, som skulle kunna göra ett mycket användbart läkemedel mer obrukbart, föreslår

vi behandling med kinoloner på mycket strikta indikationer. Vid urinvägsinfektioner används kinolon endast vid pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner (bl.a. nedre UVI hos män). Den kinolon vi rekommenderar är ciprofloxacin framför norfloxacin (Lexinor) som utgår. Anledningen till detta är att norfloxacin har en lägre aktivitet mot urinvägspatogenerna än ciprofloxacin och kan därför teoretiskt öka risken för framtida resistensutveckling

Som alternativ vid pyelonefrit föreslås trimetoprim-sulfa (Eusaprim), som hos E.coli har en resistens på ca 10% i Jämtland dvs nästan i paritet med kinolonresistensen.

Vi rekommenderar ciprofloxacin eller trimetoprimsulfa vid behandling av pyelonefrit hos vuxna och komplicerade UVI (inkluderande manliga urinvägsinfektioner)

### Kom ihåg:

- Odlå alltid vid misstanke på pyelonefrit, komplicerade UVI:er samt recidiv/terapisvikt
- Dosreduktion av Ciprofloxacin och Eusaprim vid behandling av äldre med nedsatt njurfunktion
- Växelbruk vid recidiv

### Endocarditprofylax

Ny rekommendation av amoxicillindos som är 50 mg/kg men max 2g (mot tidigare 3 g) som engångsdos ca 1 timme före ingreppet. I övrigt är rekommendationerna som tidigare.

E.coli resistensbestämning i urinodlingar Jämtland 2005 (öppen+slutenvårdsisolat)

Preparat	S	I	R
Ampicillin(ex. Amimox)	8%	62%	30%
Mecillinam(Selexid)	94%	5%	1%
Nitrofurantoin(Furandantin)	98%	0,50%	1,50%
Ciprofloxacin	92%	0%	8%
Trimetoprim	88%	0%	12%
Cefadroxil	0%	98%	2%
Trimsulfa	ca90%		

(källa: Bakt lab Umeå)

## Rörelseapparaten

### Reumatiska sjukdomar och artros

Paracetamol utgör liksom tidigare bassubstansen för behandling av värk inom rörelseapparaten.

Ibuprofen föreslås kvarstå på listan så som ett väl beprövat förhållandevis



svagt NSAID med relativt gynnsam biverkningsprofil, inte minst till äldre patienter.

Indometacin, i suppositorieberedning utgör alltså ett värdefullt, effektivt alternativ vid behandling av svår, invalidiserande reumatisk värk - framför allt till patienter med ankyloserande spondylit och reumatoid artrit.

Gelberedning av ketoprofen innebär värdefull möjlighet att ge topical behandling av mycket begränsade inflammatoriska tillstånd.

Biverkningsprofilen kan här förväntas vara gynnsammare än vid systembehandling.

Naproxen utför alltså huvudpreparat inom gruppen NSAID. Har utmärkt antiinflammatorisk effekt, väl dokumenterat biverkningspanorama och lågt pris.

Coxiber bedömes ej längre lämpliga i ett primärvårdsperspektiv med tanke på de tydliga negativa kardiovaskulära bieffekterna som kommit i dagen de senaste åren. Den enda klara indikationen för coxiber i nuläget är rimligen trängande behov av antiinflammatorisk behandling vid blödningskänslig kirurgi eller vid AVK-behandling. Celecoxib förefaller ha såväl mindre effekt som bieffekter i jämförelse med etoricoxib.

Rekommendationen beträffande användningen av COXaktiva preparat bör vara att använda lägsta effektiva dos av NSAID eftersom risken för gastrointestinala biverkningar är dosrelaterad. Vid behov av långtidsbehandling av patienter med samtida, övriga riskfaktorer (hög ålder, peroral steroidbehandling, tidigare gastrit/ulcusproblematik) bör samtidig profylaktisk behandling med misoprostol eller protonpumps-hämmare övervägas.

Senaste året har nya studier publicerats som ytterligare belyser att NSAID skall förskrivas med stor försiktighet till patienter med vätskeretentionstendens, hypertoni och njurfunktionsnedsättning. Följ krea och vikt efter någon vecka om behandling ändå bedöms trängande.

Vid behandling av patienter med hyperurekmi och återkommande, symptomgivande artritepisoder utgör allpurinol alltså ett förstahandsval.

Metylprednisolon vid ledinjektioner och prednisolon vid systemisk steroidbehandling kvarstår oförändrat på kommande lista.

Nabumetone (Relifex) bör kvarstå som huvudalternativ till traditionella NSAID. Substansen har en dokumenterat gynnsam biverkningsprofil i preparatgruppen med låg frekvens gastrointestinala biverkningar och liten påverkan av trombocytaggregation. Kan med försiktighet kombineras med Waran och har i jämförelse med coxiber ett gynnsamt pris.

## Smärta

### Nociceptiva smärttillstånd

Diklofenak kvarstår som NSAID-medel för korttidsbehandling av nociceptiv smärta, stensmärta, mjukdelssmärta, postoperativ smärta etc med beaktande av kontraindikationer och biverkningsprofil.

Förstahandsvalet av distribution av läkemedel bör vara per os. Injektion, infusion eller plåster kan användas vid tillfällen då patienten ej kan äta eller har nedsatt resorptionsförmåga.

Fentanylplåster finnes på listan i form av Fentanyl Hexal, ett billigare alternativ till Durogesic. Buprenorfinplåster kommer att registreras under november 2005 men tas ej in på listan förrän vi lärt känna preparatet bättre.

Paracetamol som grundsubstans vid smärtbehandling är okontroversiellt och en grund, både i eget bruk och som kombination. Vid intensivare smärttillstånd under begränsad tid är kombinationen paracetamol + kodein ett bra

val, t ex vid tandextraktioner, kortare postoperativ smärtlindring, stukningar eller frakturer men vid långvariga smärttillstånd rekommenderas stor restriktivitet då tillvänjning och beroende utvecklas.

I debatten om dextropropoxifen kontra tramadol tror jag att vi ligger rätt då vi är restriktiva till dextropropoxyfen pga risk för andningsdepression och hjärtrytmrubbningar vid samtidigt alkoholintag. Nackdelen med tramadol är illamående vid doser där full effekt ännu ej ernåtts. Mindre risk för detta föreligger om man startar på en lägre dos och långsamt ökar densamma. Förstärkt effekt erhålles dessutom vid kombination med i första hand paracetamol och om det ej är tillräckligt och övriga kriterier för bruk av opioider föreligger kan en opioid användas i lågdos och slow release-form såsom Dolcontin.

De kriterier som ska vara uppfyllda för opioidbehandling vid icke malign smärta är att patienten ska ha en definierad diagnos och smärtmekanism, smärtan skall vara opioidkänslig, en målbeskrivning skall göras upp mellan läkare och patient och patienten skall vara välinformerad liksom anhöriga om patienten ej själv är rättskapabel och en åtgärdsplan eller kontrakt skall skrivas inför eventuell beroendutveckling och forskrivningen skall göras av en person som också är ansvarig för uppföljningen. Dessa regler kan hämtas från Läkemedelsverket i publikationen Information från Läkemedelsverket 1:2002.

Sammanfattningsvis vid nociceptiv smärta rekommenderas i första hand paracetamol, i andra hand kombination paracetamol + tramadol och i tredje hand paracetamol + långverkande opioid, ev i kombination med tramadol för att därvid tillgodogöra sig de noradrenalin-serotonin-återupptagshämmande effekter som tramadol har.

Vid vissa tillfällen kan någon lämplig NSAID vara en bra kombination och ska ej glömmas bort om det rör sig om

en kortare vårdperiod eller blödningsrisken kan hanteras.

Vid en kortare behandlingsperiod kan kombinationen Paracetamol/Kodein vara det bästa valet enligt resonemang ovan.

Vid opioidkänslig smärta är morfin vårt förstahandsval och av slow release-preparat rekommenderas Dolcontin. Alternativen Ketogan, Oxynorm och Oxycontin är likvärdiga i de flesta avseenden och innebär inte någon stor fördel. Dessa kan vara alternativ vid njurinsufficiens eller vid sk opioidrotation.

### Neuropatisk smärta

Vid neuropatisk smärta rekommenderas Tryptizol som förstahandsval och att finnas på vår lista. Om biverkningar gör att preparatet ej kan fördras är Gabapentin ett andrahandsval. Då nervvärk är svår att komma åt och även Gabapentin ger biverkningar (illamående och trötthet) kan Pregabalin (Lyrica) bli det tredje alternativet.

Redan under det att Tryptizol i lågdos provas ska man inte glömma bort att kombinera med paracetamol, ev opioid (först tramadol och sedan lågdos slow release-opioid) och framförallt TENS och i vissa tillstånd Capsina.

Karbamazepin är kvar som huggsmärtemedicin vid trigeminusneuralgi.

Ingen ändring av detta stycke rekommenderas annat än byte av terminologi från neurogen till neuropatisk smärta, då det sannolikt rör sig om en patologi i nervsystemet.

### Lokalanestetika

Narop är på väg in och Marcain ut såsom långverkande prep. För korttidseffekt vid suturering etc rekommenderas fortfarande Carbocain, vilket innebär att någon ändring i detta avseende på Z-läkemedel ej genomförs.

## Neurologi

### Migrän

Motivering till val av triptaner i Z-läkemedel.

I förra baslistan, Z-läkemedel 04-05, rekommenderades i tablettform rizatriptan (Maxalt) och almotriptan (Almogran) medan sumatriptan (Imigran) endast stod kvar i annan beredningsform (supp, nässpray, injektion). Motiveringen till detta var i första hand resultatet av en metaanalys där triptaners effektivitet och tolerans jämfördes. Den visade kort sammanfattat bäst effekt av rizatriptan och minst biverkningar och god effekt av almotriptan.

I februari 2005 kom läkemedelsförmånsnämndens genomgång av migränläkemedel där Maxalt (rizatriptan) 10 mg framstod som det mest kostnads-effektiva läkemedelsvalet.

Följsamheten till dessa rekommendationer har varit i det närmaste obefintlig. Imigran har varit det i särklass mest förskrivna migränläkemedlet. Motiven för att rekommendera rizatriptan och almotriptan som mest medicinskt ändamålsenliga kvarstår. Under 2006 kommer patentet på sumatriptan att gå ut och vi kan då förvänta oss en kraftig prissänkning.

Rekommendationen i Z-läkemedel 06-07 blir därför tre triptaner: almotriptan, rizatriptan och sumatriptan.

### Epilepsi

Ingen förändring. Avsnittet kvarstår oförändrat från föregående Z-läkemedel.

### Parkinsons sjukdom

Ingen förändring. Avsnittet kvarstår oförändrat från föregående Z-läkemedel.

### Restless legs (RLS)

Prevalens i befolkningen 4-15 %, stigande med ökad ålder. Patogenesis är okänd, såväl primär som sekundär form finns. Graviditet, järnbrist och njursvikt är vanligaste tillstånd associerade med

RLS men även polyneuropati, RA samt vissa farmaka: neuroleptika, tricykliska, litium, koffein.

Diagnosen är klinisk och baserar sig på fyra kriterier:

1. Ett tvingande behov att röra på benen, oftast förenat med en konstig, obehaglig känsla i benen.
2. Rörelse ger omedelbar lindring som kvarstår så länge rörelsen pågår.
3. Obehaget uppträder vid eller förvärras av avslappning i vaket tillstånd.
4. Obehaget uppträder med en typisk dygnsrytm med mest intensiva symptom under timmarna kring midnatt och en dramatisk förbättring under morgonen och förmiddagen.

Utredningen omfattar

- anamnes
- neurologisk undersökning - skall vara normal vid primär RLS.
- lab analys för uteslutande av järnbrist (ferritinnivå) eller annan bakomliggande åkomma.

Svårighetsgraden varierar. Indikationen för behandling är när livskvaliteten signifikant påverkas. Primära orsaker till sekundär RLS ska behandlas och potentiellt utlösande eller försämrande farmaka ska seponeras innan specifik RLS terapi initieras.

Dopaminerga preparat är förstahandsval men inget preparat har ännu RLS som godkänd indikation.

L-dopa: Startdos är 50-100 mg 30-60 min före sänggående. Risk för sk augmentation (symtomförstärkning) föreligger. Om patienten ökar dosen förstärks symtomen parallellt med dosökningen.. Riskfaktorer för augmentationsutveckling är hög L-dopa-dos samt svårare symtomatologi. L-dopa har snabb effekt och enkel titrering. Behandlingen är mest lämpad för patienter där behandlingsindikation bedöms föreligga men symtomen är av lindrigare natur. Det är av stor vikt att informera patienten om risken för augmentationsutveckling.

Samtliga tillgängliga dopaminagonister har använts vid RLS men pramipexol och ropinirol som inte är ergot-derivat är att föredra. Augmentation finns beskrivet men i lägre omfattning än för L-dopa. Används för patienter med svårare symtom.

#### Dosering:

Startdos för pramipexol (Sifrol) 0,18 mg ½ tablett till natten, för ropinirol (Requip) 0,25 mg 1 tablett till natten. Vid otillräcklig effekt dubbel dos.

## Psykiatri

### Allmän inledning

Första förändringen i den reviderade läkemedelslistan är rubrikerna som nu följer SBU:s indelningsgrund och att preparatförslagen har graderats i första- och andrahandsval.

### Sömnstörningar

Oförändrat

### Paniksyndrom

Klomipramin sätts som andrahandspreparat. Klomipramin är mycket effektivt även i låga doser men förenat med en hög biverkningsfrekvens, framför allt i form av muntorrhet. Eftersom behandlingen ofta blir mycket lång kan detta innebära en påtaglig nackdel för patienten.

### Tvångssyndrom

Sertralin har tagits bort från listan och den lokala kliniska erfarenheten är att behandlingen på tvång är sämre än vissa andra preparat. Fluoxetin och Paroxetin är förstahandspreparat och Klomipramin är andrahandspreparat enligt motiveringen ovan.

### Depressioner

Citalopram och Paroxetin är förstahandspreparat. De är billiga och många gånger effektiva och är förenade med låg

biverkningsfrekvens. Andrahandspreparat är Tryptizol, som har hög effektivitet, men också en högre biverkningsfrekvens. Mirtazapin saknar antikolinerga biverkningar men å andra sidan förekommer viktuppgång ofta.

### Medel vid demenssjukdomar

Kolinesterashämmare har svag dokumentation och begränsad effekt. För enskilda patienter med Alzheimers sjukdom kan effekten ändå vara värdefull. Det är angeläget att behandlingsförsök med kolinesterashämmare föregås av noggrann utredning och att behandlingen följs upp och utvärderas av samma person som inlett behandlingen. Patienten och anhöriga ska informeras om att behandlingen avslutas om effekten inte är övertygande efter 6-12 månaders behandling.

Någon säker skillnad i effekt mellan de tre kolinesterashämmare, som finns på marknaden har inte kunnat påvisas. Aricept kvarstår på listan i kraft av mer omfattande dokumentation, enkelhet (endosförfarande) samt god tolerabilitet.

## Beroendetillstånd

Naltrexon (Revia) har tillkommit som nytt preparat. I övrigt är avsnittet kvarstår oförändrat från förgående Z-läkemedel.

## Andningsvägar

Under denna rubrik finns läkemedel för behandling av både astma och KOL. Utredning och behandlingsprinciper skiljer sig givetvis för dessa tillstånd liksom effekten av läkemedlen.

Vid KOL är rökstopp den enda behandling som påverkar prognosen på lång sikt, medan effekten av läkemedel måste värderas och omprövas från fall till fall.

Kombinationspreparaten Seretide (flutikason+salmeterol) och Symbicort (budesonid+formoterol) togs in i Z-läkemedel förra revisionen och kvarstår, som alternativ till att använda de enskilda substanserna Flutide (flutikason), Serevent (salmeterol), Pulmicort (budesonid) och Oxis (formoterol) i individuella kombinationer. Individuell dosering medför större möjlighet till tillfälliga justeringar när tillståndet varierar, men kombinationspreparaten medför en förenkling vid väl inställd sjukdom.

Singulair (montelukast) kvarstår också som tilläggsbehandling vid otillräcklig reglerad astma med inhalationssteroider. Preparatet är inte indicerat vid KOL! Det är angeläget att behandling med Singulair utvärderas kritiskt efter några veckors behandling, så att de som har verklig nytta av preparatet (responders) kan identifieras. Nonresponders bör naturligtvis inte fortsätta med preparatet som är relativt dyrt.

Atrovent (ipratropium) kvarstår som rekommenderat antikolinergt läkemedel. Det är främst indicerat vid KOL och i kombination med kortverkande beta-2-stimulerare vid akutbehandling av astma. Spiriva (tiotropium) är ett dyrare alternativ med längre duration. Atrovents kortare duration och snabbara insättande effekt är emellertid i de flesta fall en fördel, som tillåter större flexibilitet i doseringen.

För utförligare anvisning om utredning och behandling hänvisas till vårdprogram för astma och för KOL, som finns på Intranet.

## Allergi

Budesonid kvarstår som rekommenderad nasal steroid. Intensiv marknadsföring av Nasonex framhäver bättre effekt och mindre systempåverkan, men det har inte visat sig att detta har någon reell klinisk relevans.

Generiskt budesonid finns tillgänglig i 50 och 100 mikrogram/dos. Rhinocort

Aqua i 32 och 64 mikrogram. Prisskillnaden är väsentlig mellan generiskt budesonid och Rhinocort Aqua. Pga dosskillnad i förpackningarna är preparaten inte utbytbara mot varandra, varför apoteksbyte inte sker. Det är därför angeläget av ekonomiska skäl, att förskrivningen sker i generikaform, budesonid, och att vid bedömningen av patientens besvär, ta ställning till om 50 eller 100 mikrogram per dos/ 1-2 x 1 utgör optimal behandling. Då pulver budesonid föredrages, kvarstår Rhinocort turbohaler på rekommendationslistan, då ingen generikaförpackning finnes.

Loratadin och cetirizin kvarstår på listan. Kraftig marknadsföring av Aeries, har gjort att förskrivningen av Aeries i ekonomiska termer överstiger övriga preparat, trots rekommendationen ovan. I antalet DDD, är dock följsamheten bättre och Cetirizin och Loratadin överstiger Aeries.

Aeries, desloratadin, är den renframställda, verksamma metaboliten av Loratadin.

Prisskillnaden är väsentlig till Aeries nackdel. Rekommendationen om Loratadin som förstahandsmedel på listan kvarstår därför.

Clarityn S kan övervägas vid akut allergisk reaktion, pga snabbare resorption, om inte parenteral behandling krävs.

## Ögon

I ögonavsnittet har Antasten-Privin utgått från listan.

Under den nya rubriken "Torra ögon" har Artelac, Oculentum simplex och Viscotears sammanförts.

## Öron-Näsa-Hals

Rekommendationerna i detta kapitel kvarstår oförändrade.

Terracortil med polymycin B försvarar väl sin plats som grupp 1-steroid vid extern otit. Diproderm innehåller grupp 3-steroid. Att använda en grupp 3 steroid utgör i sig en risk för trumhinneperforation vid längre tids förbrukning. Vid ilskan extern otit är dock preparatet ett gott andrahandsmedel att använda 5-7 dagar.

## Vätskepolicy vid Östersunds sjukhus

Avsnittet kvarstår oförändrat från föregående Z-läkemedel.

