



## Läkemedelskommitténs ledamöter 2002

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, Krokomb, ordf  
Per Magnusson HC Järpen

Privatläkare  
Vakant

Sjuksköterskor länssjukvård:  
Carina Träskvik, Medicinkliniken  
Kerstin Ödén, Psykiatriska kliniken

Sjuksköterskor primärvård:  
Ingrid Roemke, HC Odensala  
Marianne Nilsson, HC Zätagränd

Barnmorska:  
Ulla Karin Högbom, HC Zätagränd

Tandläkare  
Per Ekman, Specialisttandvården, Z-gränd

Sjuksköterska kommunal hälso- och sjukvård:  
Karl-Axel Nordin, MAS Bergs kommun

Farmaceuter:  
Ulrica Eriksson, AO Vård, Sjukhusapoteket,  
Inga-Lill Lindgren, AO Hälsa, Jämtlands län  
Eva-Kari Markland, AO Vård, Sjukhusapoteket  
Björn Stalby, AO Konsult, Sjukhusapoteket, sekr

**Läkemedels**kommitténs arbetsutskott:  
Kerstin Asplund, Jan Håkansson  
Ulrica Eriksson Björn Stalby  
Magnus Gibson Carina Träskvik

## Läkemedelskommitténs expertgrupper

Mage-tarm	Magnus Hellblom, med Conny Svensson, kir Mikael Lilja, HC Odensala
Blod	Karin Eriksson, med Eva-Pia Darsbo, HC Torvalla
Vätskor	Caroline Starlander, anesthesi Åsa Sänneberg, IVA Ulrica Eriksson, Sjukhusapoteket
Hjärta-kärl	Thomas Mooe, med Bo Friberg, med Per Magnusson HC Järpen
Hud	Arne Pettersson, hud Agneta Leander-Öhman, HC Myrviken
Gyn	Mats Hultman, gyn Eva Samuelsson, HC Krokomb Ulla Karin Högbom, HC Zätagränd
Urologi	Göran Beskow, kir Niels Hedin, HC Odensala
Hormoner	Olof Wälinder, med Per Magnusson HC Järpen
Infektion	Ulf Ryding, inf Gunnar Nilsson, Östersunds armégarnison, 15 Bengt Svensson, ÖNH
Smärta	Christer Fridman, anesthesi Monica Johannesson, HC Zätagränd Torgny Smedby, med
Nerver	Lars Johan Liedholm, med Hans Beijer, HC Zätagränd
Psyke	Robert Öhman, psyk Sven Sundin, HC Lit
Lungor och allergi	Jaques Löfvenberg, lung Christina Lithner, HC Krokomb Anna Sandin, Barnkliniken
ÖNH	Bengt Svensson, ÖNH Anita Sydbom, HC Funäsdalen
Ögon	Örjan Lundström, ögon Ulla-Carin Gudmundsson, HC Hammerdal
Pediatrik	Anna-Lena Nilsson, Barnkliniken Cecilia Högberg, HC Brunflo
Antidoter	Nils Simonson, akutavd. Elizabeth Warding, akutavd Ulrica Eriksson, Sjukhusapoteket

## JÄMTmedel

Informationsblad från Jämtlands läns landstings läkemedelskommitté

Internetadress: [http://www.jll.se/LF\\_lakemedelskom.asp](http://www.jll.se/LF_lakemedelskom.asp)

Ansvarig utgivare: Jan Håkansson

Redaktör: Björn Stalby

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

## Innehåll i detta nummer:

Ny upplaga av Z-läkemedel .....	3
Varför byter apoteket ut läkemedel ? Artikel är hämtad ur LK Gävleborg .....	4
Blodpropp - förebyggande, diagnostik och behandling av venöstromboembolism .....	5
Informationsläkare Kerstin Asplund	
Biverkningsrapporteringen i Jämtlands län 2002 .....	6
Rapport från regionalt biverkningscentrum, Avd för klinisk farmakologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå	
Kombinera inte Johannesört med läkemedel .....	8
Informationsläkare Kerstin Asplund	
ELINOR kan ha lösningen på dina problem .....	9
Enheten för läkemedelsinformation i Norr	
Diabetes typ 2. Nya belägg för nytta av multifaktoriell intervention .....	10
Distriktsläkare Per Magnusson HC Järpen	
Aktuellt om läkemedel – heta frågor i vårens program! .....	11
Läkelmedelskommitténs föreläsningsserie	
Coxiber - under omprövning .....	12
Jan Håkansson, ordf i Jämtlands läns LK	
Läkemedelsförsäljningen i länet 2002 .....	14
Apotekare Björn Stalby	

## Ny upplaga av Z-läkemedel

En ny upplaga av rekommendationslistan Z-läkemedel har nyligen tryckts och distribuerats. I vanliga fall brukar listan revideras vartannat år. Egentligen skulle en ny lista komma först år 2004, men eftersom förändringarna med generisk substitution genomfördes 1 okt blev den lista som trycktes i början av 2002 inaktuell på många punkter.

Den reviderade listan har inte genomgått samma omfattande medicinska granskning som förra året utan endast en "teknisk" revision där läkemedel som kan tänkas bli utbytta på apoteket uppdaterats.

Prisförändringar kan förstås göra listan inaktuell från månad till månad, men vi har valt utbytbara läkemedel, som vi räknar med kommer att försöka hålla lägsta pris. Apoteken i Jämtlands län

ska också i första hand tillhandahålla de läkemedel som finns i Z-läkemedel, men större prisförändringar och leveransproblem kan göra att andra preparat än de som står på listan expedieras ibland.

Vi hoppas att Z-läkemedel kan tjäna som en vägvisare i den snåriga läkemedelsdjungeln för en evidensbaserad läkemedelsanvändning.

Bild på omslaget till Z-läkemedel  
Reviderad januari 2003

# Varför byter apoteket ut läkemedel ?

## Prisutvecklingen en del av svaret

Nedanstående artikel är hämtad ur LK Gävleborgs nyhetsbrev nr 4/2002. Läkemedelskommittén i Gävleborgs län har välvilligt ställt materialet till Jämtmedelsredaktionens förfogande.

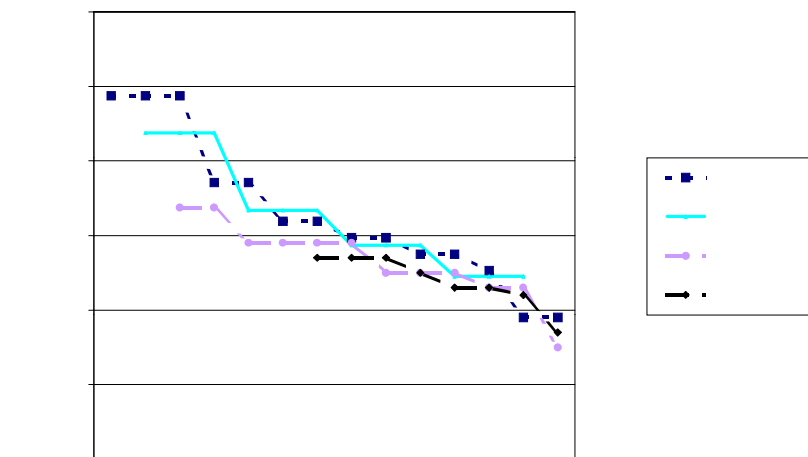
Efter den 1 oktober byter apoteket ibland ett läkemedel som står på receptet till ett annat som är billigare.

Det händer till och med att ett preparat som är rekommenderat av Läkemedelskommittén blir utbytt, ibland till ett ursprungligt originalpreparat. Hur kan det komma sig?

Prisutvecklingen på läkemedel är en förklaring. Genom att följa priset på ett påhittat läkemedel under olika faser ska vi försöka belysa vad som har hänt och kan hända.

På den "gamla goda tiden" (fas 1 i figuren) finns bara originalpreparatet Orginax som säljs till ett pris som vi idag upplever som högt. Efter några år kommer ett parallellimporterat läkemedel. Orginax Paralela, som köps in i Spanien och kan säljas i Sverige till ett pris som ligger cirka 10 % under priset på Orginax (fas 2).

När patentet går ut börjar ett företag att sälja sin generiska motsvarighet till Orginax, nämligen Generix Alfa, till ett cirka 30 % lägre pris (fas 3). Försäljningen sjunker på Orginax eftersom läkemedelskommittéerna rekommenderar Generix Alfa. Efter tre månader ingår också dessa läkemedel i referenspris-systemet och patienten får en merkost-



Genom att följa priset på ett påhittat läkemedel försöker LK belysa vad som har hänt och kan hända

nad om han köper Orginax. Originalföretaget sänker då priset så att det hamnar 10 % över generikapriset. Orginax Paralela har svårt att hänga med i prissänkningen (fas 4).

Nu påbörjas ett priskrig mellan preparaten. Priset på Generix Alfa sänks stegvis, Orginax och Orginax Paralela följer efter. Ett synonympreparat kommer in på marknaden, Generix Bio vilket driver priserna nedåt än mer. Nu är vi nere i omkring halva priset jämfört med utgångsvärdet (fas 5-12).

Första oktober 2002: Lagen om utbyte på apotek träder i kraft. Priset på Orginax sänks kraftigt och hamnar under priset

på Generix. Patienter som äntligen lärt sig att använda Generix får plötsligt Orginax expedierat. Förvirring utbryter i läkarkåren som får papper från apoteket att det preparat som de förskrivit på rekommendation från LK nu plötsligt är utbytt mot det gamla originalpreparatet (fas 13).

Fas 14: Generix är åter billigare. Parallellimportören ger upp då priset på Orginax nu är lägre i Sverige än i Spanien. Men vad händer nästa månad? Förmodligen fortsätter priskriget men turbulensen borde avta med tiden.

# Blodpropp - förebyggande, diagnostik och behandling av venöstromboembolism.

Informationsläkare Kerstin Asplund

I Sverige dör mer än 1000 personer per år av lungemboli. Den absolut vanligaste orsaken till lungemboli är trombos i benets djupa vener som lösgöres och går vidare till lungorna. Det är därför viktigt både att förebygga ventromboser och att diagnostisera redan uppkomna tromboser och behandla dem.

I höstas utkom en omfattande rapport från SBU där man gick igenom den vetenskapliga bakgrunden till olika metoder att förebygga, diagnostisera och behandla venös tromboembolism. Slut-satserna bygger på c:a 1300 studier av hög vetenskaplig kvalitet och samtidig kartläggning av svensk praxis.

## Att förebygga

Att vissa situationer ökar risken för blodpropp är känt sedan länge. Hit hör exempelvis stora operationer (speciellt ortopediska operationer och ingrepp i bäcken och buk), stora skador efter olycksfall, vissa cancerformer, fetma och ärftliga koagulationsrubbingar.

Rapporten visar att förebyggande behandling med ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin inför större operativa ingrepp minskar risken för såväl djup ventrombos som lungemboli. Lågmolekylärt heparin har minst lika god effekt som ofraktionerat, det är enklare att administrera och det ger färre blödningskomplikationer.

Acetylsalicylsyra och kompressionsstrumpor har ingen eller mycket liten förebyggande effekt.

När behandling med p-piller eller naturligt östrogen planeras liksom vid graviditet skall risken för eventuell ventrombos bedömas. Före planerad operation eller immobilisering av nedre extremitet skall ev. p-piller utsättas. Patienter med cancer behöver intensivare förebyggande åtgärder.

## Att diagnostisera

Det är svårt att diagnostisera djupa ventromboser. De metoder som oftast

varit rutin har antingen varit smärtsamma och komplicerade eller inte tillgängliga dygnet runt.

SBU-rapporten har visat att fullständig ultraljudsundersökning av benet ger lika god diagnostisk säkerhet som flebografi.

Datortomografi av lungorna, s.k. spiral-datortomografi har visat sig vara en lika säker metod att diagnostisera lungemboli som de krångligare metoderna pulmonalisangiografi eller lungskintigrافي.

Ytterligare hjälp i diagnostiken har man av att mäta D-dimer. D-dimer är en nedbrytningsprodukt av fibrin och en indirekt indikator för blodpropp. Mätning av D-dimer kan bidra till att utesluta ventrombos och lungemboli.

En kombination av D-dimer och strukturerad klinisk bedömning av patienten kan utesluta behandlingskrävande blodpropp.

## Att behandla

Framsta syftet med behandling av djup ventrombos är att förebygga lungemboli.

Lågmolekylärt heparin (Fragmin eller Innohep) har minst lika god effekt som ofraktionerat heparin. Blödningsrisken är mindre och det behöver i motsats till ofraktionerat heparin ges endast en gång per dygn.

Tablettbehandling med K-vitamin-antagonisten warfarin (Waran) gett som sekundärprofylax under sex månader ger färre återfall än kortare tids behand-

ling. Längre tids warfarinbehandling minskar risken för återfall men flera års behandling ökar risken för allvarliga blödningar.

Akut trombolytisk behandling av lungemboli av samma slag som rutinmässig ges vid hjärtinfarkt innebär risk för blödningskomplikationer men minskar dödligheten vid tillstånd av lungemboli med cirkulatorisk chock.

## Att utreda

Det finns en ökad risk för venös tromboembolism vid cancer. Det har därför diskuterats om man skall leta efter tumörsjukdomar vid blodproppsdiagnos.

Man har inte kunnat visa att sådan utredning påverkar prognos eller överlevnad och rapportförfattarna drar därför slutsatsen att det inte är meningsfullt att göra omfattande utredningar av patienter med ventrombos för att hitta eventuellt bakomliggande cancer.

Det är inte heller meningsfullt att göra stora utredningar för att kartlägga ärftliga koagulationsrubbingar annat än hos unga personer, sådana som haft tidigare trombos eller har nära släktingar med trombos.

## Att utbilda

Slutligen konstateras det i rapporten att den angelägnaste uppgiften idag är att utbilda sjukvårdspersonal för att kvalitetsutveckla den behandling med antikoagulantia som sker på sjukhus och vårdcentraler.

## Källa:

SBU-rapport: blodpropp - förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. En systematisk kunskaps-sammansättning. September 2002.

# Biverkningsrapporteringen i Jämtlands län 2002

Rapport från regionalt biverkningscentrum, Avd för klinisk farmakologi,  
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Biverkningsrapportering i norra sjukvårdsregionen 2002

Spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar är ett billigt och välfungerande sätt att upptäcka oväntade och ovanliga reaktioner, och inte minst av nya läkemedel. Biverkningsrapporteringen utgör en metod för kvalitets-säkring inom sjukvårdssamhället och har nyligen fått status som kvalitetsindikator för läkemedelsförskrivning. Det är således angeläget att man som läkare rapporterar in misstänkta biverkningar och särskilt för nya och allvarliga reaktioner.

Det totala antalet rapporterade läkemedelsbiverkningar i regionen under 2002 är till stora delar jämförbart med de två föregående åren, 388 rapporter per miljoner invånare jämfört med 381 och 370 åren 2000 och 2001 (tabell I). Skillnaderna mellan de olika länen är som tidigare och det län som rapporterat flest biverkningar under året räknat per 100 000 inv var Jämtlands län (figur 1).

Den på många ställen mycket ansträngda situationen med överbeläggningar och ekonomiska nedskärningar utgör som tidigare en stor del av sjukvårdens vardag. Detta kan i sin tur leda till att man prioriterar andra arbetsuppgifter än att rapportera misstänkta läkemedelsbiverkningar

Biverkningsrapportering från Jämtlands län 2002.

Antalet rapporterade biverkningar från Jämtland var något högre jämfört med föregående år, 44 rapporter per 100 000 invånare (figur 1). Andelen rapporter från primärvården (45 %) vilket är jämförbart med de andra länen i regionen. Flest antal rapporter inkom från Medicin-kliniken i Östersund med 9 rapporter vilket motsvarar cirka 15 % av den totala rapporteringen i länet (tabell II).


Två exempel på läkemedelsbiverkningar rapporterades från Jämtland 2002

En 44 årig man med kronisk Hepatit C. Påbörjade därför behandling med Pegintron (peginterferon) 100 ug, 0.68 ml sc/vecka. och Rebetol (ribavirin) 1400 mg/dag i början av september 2002. Efter 2-3 veckor blir han nedstämd. I början av oktober uppträder påtaglig ångest, oro och får sömnsvärighet. Han har balanserat på balkongräcket och tänkt hoppa, men lyckats avstyra det hela. En psykiatrisk bedömning samma dag bedöms som en krisreaktion och men ingen suicidalitet.

I FASS är depression, sömnlöshet, ångest, självmordstankar och självmordsförsök listade som vanliga biverkningar av peginterferon och detsamma gäller för ribavirin.

I det svenska biverkningsregistret (SWEDIS) återfanns ett fall med nedstämdhet och 2 fall med depression i samband med ribavirin behandling samt 9 fall med depression och 2 fall med suicidförsök vid interferon behandling.

Två misstänkta läkemedel som givits under samma tidsperiod och där psykiska biverkningar är kända gjorde att vi bedömde sambandet som möjligt.

Kvinna 51 år med en historia av svår, mer eller mindre invalidiserande ryggsmärta, multipla diskbräck. I början

av november 2001 korttidsvårdad med anledning av en svårtstoppad näsblödning vilket föranledde en tamponad. Vidare erhöll hon en injektion (1,5 ml) av Octastim (desmopressin) varvid patienten skrevs ut från sjukhuset. Återkom nästa dag kraftigt konfusorisk, i ambulans också sträckkramp med en duration på 1-2 minuter, mycket orolig och plockig. Laboratorievärden vid inkomst visade en grav hyponatremi (117). Inlägges för observation och får även läggas Profol i syftet att hålla sig lugn. Hennes tillstånd bedömdes att vara en vattenintoxikation då hon sin vana trogen druckit stora mängder vatten med syfte att förhindra migränattack, detta enligt patienten själv. Andra laboratorievärden väsentligen utan anmärkning, kvarstannade för observation i ytterligare 3 dagar. Utskriven i gott tillstånd med normaliserade elektrolyter.

I FASS omnämns att behandling utan samtidig reduktion av vätskeintag kan leda till vattenretention med åtföljande symtombild ex sänkt serumnatrium.

I det svenska biverkningsregistret (SWEDIS) återfanns 14 tidigare fall med hyponatremi under behandling med desmopressin.

En listad biverkning och tidigare rapporterad varför vi bedömde sambandet som sannolikt


Annan verksamhet vid regionalt biverkningscentrum i Umeå  
 I juni 2001 avslutades den försöksverksamhet med syftet att studera biverkningsrapporteringen till kvantitet, kvalitet och medicinsk betydelse när en ny personalkategori (sjuksköterskor) fortbildades för och uppmanades till rapportering. Projektet genomfördes vid geriatrisk klinik i Umeå och Luleå och med ekonomiskt stöd från Landstingsförbundet. Projektet är sammanställt och publicering i artikelform har skett.

Klicka på länken för att läsa abstract <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/98518502/START>  
 Komplet artikel kan beställas av [martin.backstrom@pharm.umu.se](mailto:martin.backstrom@pharm.umu.se).

Under våren 2002 genomfördes en studie med syfte att undersöka graden av underrapportering av utvalda diagnoser vid samtliga medicinkliniker i Norrbottens län. Sammanställning och bearbetning av insamlade data pågår och publicering av resultaten väntas ske under den första delen av 2003. Preliminära data tyder dock på en omfattande grad av underrapportering och i vissa fall så hög som 100 %

Epidemiologiskastuder med intervjuer av patienter och befolkningskontroller:  
 Inom ramen för det nationella nätverket fortgick planeringen för en ny fall-kontroll studie rörande tromboemboliska sjukdomar hos kvinnor som behandlas med olika hormoner. En pilotstudie startade i januari 2002 vid medicinkliniken,

Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, Medicinkliniken i Piteå och i Östersund. Fortsatt planering med en utvidgning av studien ska ske under 2003 och då omfatta i stort alla sjukhus i landet. Mer om denna studie finns att läsa på Läkemedelsverkets hemsida, [www.mpa.se](http://www.mpa.se).

# Kombinera inte johannesört med läkemedel!

Informationsläkare Kerstin Asplund

Johannesört (*hypericum perforatum*) är ett medel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro. Det saluföres som naturläkemedel under namnen Calmigen, Esbericum, Hypermin, Libramin, Movina, Neurokan och Hyperiforce.

På senare år har man uppmärksammat flera fall av interaktioner mellan johannesört och olika läkemedel. Man har bl.a. sett minskad effekt av warfarin, p-piller, teofyllin och cyklosporin med ibland allvarliga konsekvenser (oplånerad graviditet, bortstötning av transplantat etc).

Orsaken till interaktionerna är att johannesört inducerar läkemedelsnedbrytande enzymer och transportproteiner i tarm och lever.

Nu har ytterligare en interaktion av klinisk betydelse upptäckts.

Läkemedelsverket beskriver ett fall där en kvinna behandlats med atorvastatin (Lipitor) mot hyperkolesterolemi. Från att tidigare ha legat stabilt runt 6 mmol/L steg kolesterolvärdena till över 9 mmol/L

L när patienten samtidigt tog Movina. När Movina utsattes sjönk värdena till 5.6 mmol/L.

Man har tidigare sett en farmakokinetisk interaktion mellan johannesört och simvastatin. Behandling med johannesört gav minskad plasmakoncentration av simvastatin, troligen p.g.a. induktion av enzymet CYP 3A4.

Läkemedelsverket uppmanar nu sjukvården att aktivt fråga patienter om användning av naturläkemedel. Preparat innehållande johannesört skall inte kombineras med några andra läkemedel. Misstänkta interaktioner skall rapporteras till biverkningsenheten







Har du frågor om läkemedel?

## ELINOR kan ha lösningen på dina problem

Enheten för Läkemedelsinformation i Norr

Läkemedelsinformationscentralen ELINOR är en service för sjukvården i Norra sjukvårdsregionen, öppen för läkare, tandläkare, sjuksköterskor, barnmorskor, farmaceuter.

### ELINOR hjälper dig

De flesta frågorna är patientanknutna. Frågorna kan även vara mera allmänna, men de berör alltid någon form av läkemedelsproblematik. Dessutom kan vi ta fram producentobunden och evidensbaserad information om läkemedel och bistå Läkemedelskommittéerna med läkemedelsvärdering.

### Vem är ELINOR?

Norra sjukvårdsregionens läkemedelsinformationscentral finns på avdelningen för klinisk farmakologi i Umeå. Vi som jobbar på ELINOR är två farmaceuter på heltid och en sekreterare på halvtid. Dessutom är alla läkare på avdelningen involverade i ELINOR-arbetet.

Vi har också ett nära samarbete med den regionala biverkningsenheten.



### Kontakta ELINOR

Måndag - fredag 8.30 -16.30  
Telefon: 090-785 39 10  
elinor@pharm.umu.se

### Kan man lita på ELINOR?

Vid utredningsarbetet använder vi svenska och internationella medicinska databaser. Vi har också ett omfattande referensbibliotek med aktuell facklitteratur.

Litteratur och data i databaser värderas och alla utredningar diskuteras vid en veckorond för att garantera en hög kvalitet.

### Vem betalar?

Utredningsarbetet kostar en del men du som frågar behöver inte betala själv utan läkemedelskommittén i Jämtlands län står för kostnaderna genom ett särskilt avtal med ELINOR.

### Aktuella exempel på frågor/utredningar

- Biverkningar  
Kan antidepressiva av typ SSRI ge blödningar som biverkan?
- Interaktioner  
Seroxat och Tramadol?
- Graviditet  
Val av astma- och allergibehandling under graviditet?
- Amning  
Val av antidepressiv behandling vid amning?
- Farmaceutiska problem  
Kan man ge Humalog som intravenös infusion?



# Diabetes typ 2.

## Nya belägg för nyttan av multifaktoriell intervention.

Distriktsläkare Per Magnusson HC Järpen

Denna studie visar att det finns mycket stora vinster med en intensiv multi-faktoriell behandling av patienter med diabetes typ 2. Efter knappt 8 års uppföljning hade hälften så många patienter i intensivgruppen insjuknat i hjärt-kärlsjukdom jämfört med vanlig behandling. 5 patienter behövde behandlas in-tensivt för att ett insjuknande skulle förhindras (NNT=5).

I en ny dansk studie (1) randomiserades 160 patienter med diabetes typ 2 till konventionell behandling eller intensiv multifaktoriell intervention. Alla patienter hade mikroalbuminuri som ytterligare riskfaktor. Behandlingen i intensivgruppen siktade mot att nå under följande värden:

Blodtryck	130/80
HbA1c	6,5 %
f-S-kolesterol	4,5mmol/L
f-S-triglycerider	1,7mmol/L

Samtliga patienter i intensivgruppen behandlades med ACE-hämmare (eller angiotensin-2-hämmare) oavsett blodtryck. Acetylsalicylsyra 150 mg x 1 gavs vid ischemisk kärlsjukdom och under studiens sista två år till samtliga i intensivbehandlingsgruppen.

Patienterna i intensivgruppen sköttes vid ett särskilt diabetescenter med återbesök i genomsnitt var tredje månad under de 8 år studien pågick.

Vilken skillnad fanns mellan grupperna vid studiens slut?

I intensivgruppen minskade insjuknandet i:

- kardiovaskulär sjukdom (relativ risk 0,47; 95% konfidensintervall 0,24 – 0,73)
- nefropati (0,39; 0,17–0,87)
- retinopati (0,42; 0,21–0,86)
- autonom neuropati (0,37; 0,18–0,79)

På följande punkter fanns signifikanta skillnader:

- blodtryck
- fettintag
- f-B-glukos

- HbA1c ( under studiens gång steg det med 0,2% i gruppen med vanlig behandling och sjönk med 0,5% i intensivgruppen)

- f-S-triglycerider
- totalkolesterol
- LDL-kolesterol
- albuminutsöndring i urin

Det var ingen skillnad mellan grupperna vad gäller t.ex. BMI, antal rökare, energiintag, motion, C-peptid, S-kreatinin och glomerulär filtration.

Vilka interventioner kan ha haft betydelse för resultatet?

Tidigare studier har visat minskning av kardiovaskulära händelser hos diabetiker i storleksordningen:

- 25 % med statinbehandling (2)
- 15 % med acetylsalicylsyra (3)
- 50% med blodtryckssänkning under 80mm Hg diastoliskt (3).

Det finns även stöd för behandling med ACE-hämmare oavsett blodtryck (4).

Däremot är det mer tveksamt hur mycket sänkningen av HbA1c i denna studie bidragit till det positiva utfallet. I UKPDS-studien (5) kunde ingen signifikant minskning av hjärtkärlsjukligheten påvisas med en sänkning av HbA1c i samma storleksordning.

I undergruppen överviktiga som fick metforminbehandling kunde dock en klar positiv effekt uppmätas. Metformin var i den här studien förstahandsmedel

till patienter med BMI över 25.

Vad gäller motion var det ingen skillnad mellan grupperna men det finns observationsstudier som starkt talar för att det är viktigt (6). Man uppnådde vad gäller kosten en minskning av både totala fettintaget och andelen mättat fett. Nyare data betonar mer vikten av att ersätta mättat fett (och transfettsyror) med omättade fettsyror och en ökning av intaget av fullkornsprodukter, grönsaker och frukt, samt minskning av snabba kolhydrater (7).

Sammanfattning

Den stora utmaningen för främst primärvården ligger i att omsätta dessa kunskaper i praktiken. Ett sätt att förbättra behandlingen kan vara att beräkna risken för varje patient att insjukna i hjärtkärlsjukdom, och tydligt ange detta i journalen. I en studie från Skottland medförde denna rutin att diabetespatienterna med hög risk fick bättre behandling för hypertoni och hyperlipidemi (8).

Referenser

1. Gaede P et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383-93.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
3. Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment

(HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.

4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53.

5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with diabetes type 2 (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

6. Hu FB et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Ann Intern Med 2001;134:96-105.

7. Hu FB et al. Optimal diets for prevention of coronary disease. JAMA 2002;288:2569-78.

8. Hall LML et al. Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing. BMJ 2003;326:251-

## Aktuellt om läkemedel – heta frågor i vårens program!

Läkemedelskommittén genomför sedan två år en föreläsningsserie under rubriken "Aktuellt om läkemedel". Här tas aktuella frågor inom läkemedelsområdet upp med inbjudna experter.

Under våren 2003 har vi glädjen att presentera ett program med några av landets mest kunniga experter om frågor som är föremål för heta diskussioner.

Den 10 februari presenterade Kerstin Nilsson SBU:s rapport om östrogenbehandling och nya viktiga östrogenstudier, som lett till omprövning av tidigare uppfattningar.

Måndag 10 mars  
Överläkare Bengt Curman, Universitets-sjukhuset, Örebro tar i sin föreläsning upp det senaste årets livliga diskussion om coxiber, under rubriken "Coxiber – bättre än NSAID? Eller bara dyrare?"

Onsdag 2 april

Docent Peter Nilsson, Universitets-sjukhuset, MAS presenterar världens största hypertoni studie, som nyligen publicerats under rubriken "Ska alla hypertoniker ha tiazider? - ALLHAT i ALLSIDIG belysning".

Måndag 5 maj

Professor Paul Hjerdahl, Karolinska Institutet kommer för att presentera kunskapsläget om användningen av statiner. Den största statinundersökningen någonsin - Heart Protection Study - presenterades år 2002 och kommer att medföra förändrade rekommendationer om hur statiner skall användas

för att förebygga hjärtkärl-sjukdom. Den bäst dokumenterade och mest använda statinen - Zocord (simvastatin) – kommer i april att förlora sitt patent med trolig prissänkning som följd.

Samtliga presentationer kommer att efterföljas av diskussion. Välkommen att uppdatera Dina kunskaper och delta i den spännande debatten!

# Coxiber – under omprövning

Jan Håkansson, distriktsläkare/ordf i Jämtlands läns LK.

Coxiber har funnits på den svenska marknaden i drygt 3 år och på kort tid fått en omfattande användning. Förhoppningarna att de skulle vara säkrare ur biverkningssynpunkt har ifrågasatts senaste året, bl a genom en rapport från en expertgrupp utsedd av socialstyrelsen, som värderat coxiberna ur prioriteringssynpunkt.

Coxiber är en läkemedelsgrupp som kom på den svenska marknaden årsskiftet 1999-2000 under varunamnen Vioxx (rofecoxib) och Celebra (celecoxib). Under 2002 har också Arcoxia (etecoxib) lanserats. För parenteralt bruk finns också Dynastat (parecoxib). Coxiber som också kallas Cox-2-selektiva NSAID har utvecklats som alternativ till traditionella NSAID, och marknadsförs intensivt med argument att de genom att de endast har effekt på enzymet cox-2 ger mindre magtarm-biverkningar än traditionella NSAID, som hämmar båda enzymerna cox-1 och cox-2.

Coxiber för 3 milj. kr i länet 2002  
Coxiberna är betydligt dyrare (7,60-10,70 kr per dygnsdos) än traditionella NSAID (2-3 kr per dygnsdos) och såldes under 2002 för 243 milj. kr i Sverige och för 3 milj. kr i Jämtlands län. Se diagram där försäljningen av NSAID och coxiber redovisas dels i form av DDD (definierade dygnsdoser), dels i kronor. Notera att coxibernas ökning är mer påtaglig i kronordiagrammet, beroende på att coxiberna är betydligt dyrare än naproxen och övriga NSAID.

## Biverkningar

Magbiverkningar av NSAID är ett stort problem, särskilt magsår och komplikationer till magsår (blödning, obstruktion, perforation), särskilt hos äldre.

Även hjärtsvikt och njursvikt är vanliga allvarliga komplikationer av NSAID. Beräkningar från Storbritannien anger att av 100 000 patienter över 65 år läggs 18 in varje år för NSAID-orsakad övre gastrointestinal blödning, 10 för NSAID-utlöst njursvikt och 22 för hjärtsvikt, som förvärrats av NSAID. Man noterade också att 75 procent av biverkningarna drabbade patienter över 75 år.

Beträffande njursvikt och hjärtsvikt har coxiberna inga fördelar framför traditionella NSAID (har med cox-1-hämning att göra) och bör undvikas av samma skäl. De teoretiska fördelarna för coxiber har handlat om de gastrointestinala biverkningarna.

I flera undersökningar där patienter med coxiber eller NSAID genomgått gastroskopi har man också sett mer påverkan på magsäckens slemhinna för de patienter som använt traditionella NSAID. Men vilken betydelse har det i praktiken? Och finns det någon skillnad i effekt eller biverkningar på andra organsystem?

## Socialstyrelsens expertgrupp

En expertgrupp har för Socialstyrelsens räkning gjort en genomgång av dokumentationen för coxiber och värderat dem ur prioriteringssynpunkt; Är coxiberna bättre än traditionella NSAID ur effekt- eller biverkningssynpunkt, så

att de högre kostnaderna är motiverade? En omfattande genomgång görs nu också av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA och beräknas bli klar under våren 2003.

## Studier

För att få en rättvisande jämförelse måste undersökningarna jämföra likvärdiga doser av traditionella NSAID och coxiber hos likvärdiga patientgrupper och registrera både effekt och biverkningar under längre tid. Två sådana randomiserade kliniska prövningar av god kvalitet finns i dag; CLASS som jämförde hög dos av celecoxib med hög dos av ibuprofen och diklofenak samt VIGOR, som jämförde hög dos av rofecoxib med hög dos av naproxen. Båda undersökningarna finansierades av tillverkarna Pharmacia (celecoxib) och Merck (rofecoxib).

## CLASS-studien

I CLASS sågs ingen reduktion av ulcuskomplikationer för celecoxib-användarna jämfört med de som använde ibuprofen eller diklofenak. Symptomgivande men okomplicerade ulcus reducerades i celecoxibgruppen jämfört med ibuprofengruppen men inte jämfört med diklofenakgruppen. För de patienter som använde lågdos-ASA (drygt 20 procent) innebar celecoxib ingen fördel alls. För det totala antalet allvarliga biverkningar var det ingen

påvisbar skillnad mellan grupperna.

#### VIGOR-studien

VIGOR hade en annan uppläggning än CLASS, bl a var patienter som behövde använda lågdos-ASA exkluderade i studien. Här sågs en halvering av antalet okomplicerade ulcus och av antalet ulcuskomplikationer till rofecoxibs fördel. Däremot var antalet allvarliga hjärtkärlkomplikationer (hjärtinfarkt m m) mer än fördubblad i rofecoxibgruppen. Det totala antalet allvarliga biverkningar var högre för rofecoxib jämfört med naproxen.

Beträffande effekten visade båda undersökningarna att coxiberna och jämförelsepreparaten var likvärdiga. Båda studierna har blivit livligt diskuterade, särskilt i USA, där coxiberna haft mycket större genomslag i förskrivningen än i Europa.

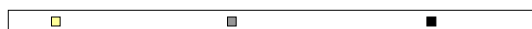
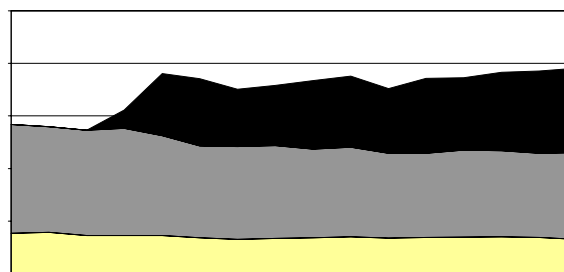
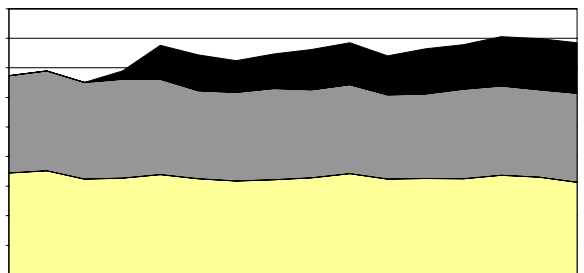
Socialstyrelsens expertgrupps slutsatser:

"Coxiberna bör inte övervägas som förstahandsmedel. Skälen är:

- Att reduktionen av risken för allvarliga gastrointestinala biverkningar jämfört med konventionella NSAID är liten i absoluta tal
- Att risken för andra biverkningar än gastrointestinala kan vara ökad samt
- Coxibernas höga kostnad.

Andra medel bör användas mot smärta hellre än NSAID inklusive coxiber, i synnerhet vid hög risk för NSAID-orsakade biverkningar, dvs vid hög ålder (över 75 år), tidigare ulcus, tidigare gastrointestinal blödning samt anamnes på hjärtkärlsjukdom.

Om ett NSAID-preparat bedöms indicerat bör lägsta effektiva dos eftersträvas."



©Apoteket AB Källa: APS  
bjorn.stalby@apoteket.se

# Läkemedelsförsäljningen i länet 2002

Apotekare Björn Stalby

## Kostnadsökning på 7,9 %

Kostnadsökningen totalt för läkemedel inklusive förbrukningshjälpmedel inom läkemedelsförmånen var 7,9 %. Kostnaden för läkemedel uppgick till 301,1 milj. kronor och förbrukningshjälpmedel (bl.a. stomiartiklar och diabeteshjälpmedel) kostade 16,6 milj. kronor. Patientandelen på dessa kostnader ligger på 24 %.

största ökningen på 2,5 milj. kronor. På andra plats kommer det blodfett-sänkande preparatet Zocord som ökat i förskrivning de senaste åren. Aranesp är ett nytt preparat som förskrivs till dialyspatienter. I astmabehandling har kombinationspreparatet Symbicort Turbohaler ökat med 1,24 milj. kr och ersätter till viss del Pulmicort Turbohaler

som minskar. Protonpumpshämmaren Lanzo ökade med 1,2 milj. kr medan det dyrare preparatet Losec Mups minskade med 1,16 milj. kr.

Den största minskningen gäller de båda preparaten Cipramil och Renitec med 2,9 resp. 1,9 milj. kr beroende på konkurrens från billigare generisk kopior.

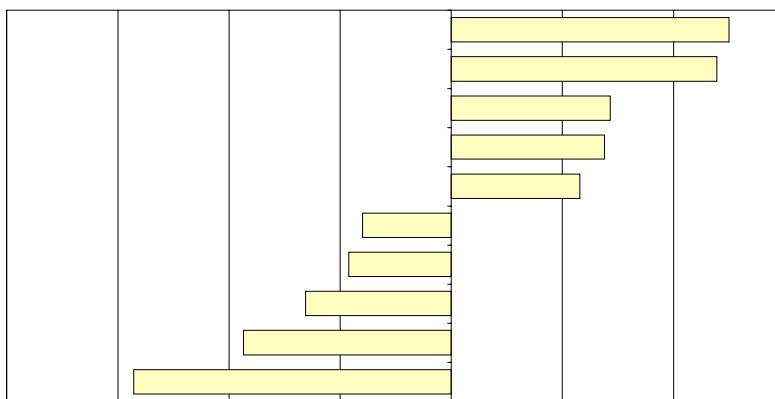
## Tio största preparaten 2002

Det är tio preparat som svarar för en fjärdedel av läkemedelskostnaderna på 301,1 milj. kronor (Fig. 1) I posten beredningar ingår cytostatikaberedningar, infusorer med analgetika och TPN-beredningar som förskrivits på recept.

## Förändringar

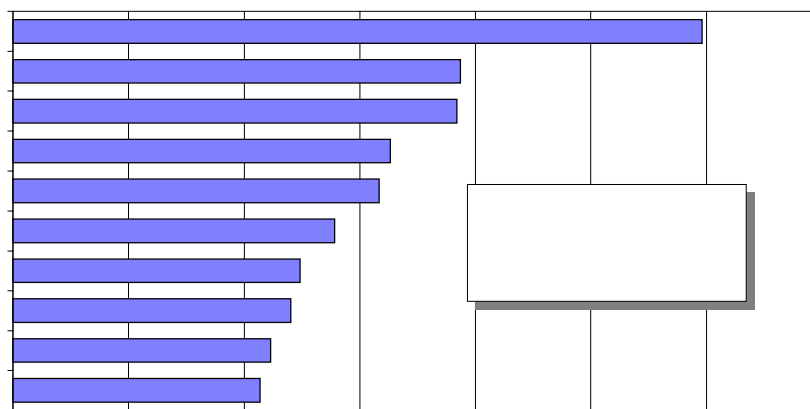
I figur 2 framgår visas de preparat som svarat de största kostnads-ökningarna respektive de största kostnadsminskningarna. Beredningar vari ingår cytostatika på recept står för den

Fig. 2



©Apoteket AB Källa: APS  
bjorn.stalby@apoteket.se

Fig. 1



©Apoteket AB Källa: APS  
bjorn.stalby@apoteket.se

