



## Läkemedelskommitténs ledamöter 2006

### Klinisk farmakolog:

Rune Dahlqvist, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

### Läkare länssjukvård:

Vakant, 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

### Sjuksköterskor primärvård:

Ingrid Roempke, HC Odensala  
Lena Lindholm HC Zätagränd

### Barnmorska:

Ulla Karin Högbom, HC Zätagränd

### Tandläkare

Per Ekman, Specialisttandvården, Z-gränd

### Sjuksköterska kommunal hälso- och sjukvård:

Susanne Isaxon  
MAS Östersunds kommun

### Farmaceuter:

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

### Läkemedelskommitténs arbetsutskott:

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

## Läkemedelskommitténs expertgrupper

<b>Mage-tarm</b>	Magnus Hellblom, med Conny Svensson, kir Kristina Seling, HC Krokomb
<b>Blod</b>	Karin Eriksson, med Eva-Pia Darsbo, HC Torvalla
<b>Vätskor</b>	Caroline Starlander, anesthesi 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 Krokomb 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 Järpen
<b>Infektion</b>	Lars Erik Olofsson, inf Gunnar Nilsson, HC Frösön Bengt Svensson, ÖNH Inger Andersson von Rosen, Smittskyddsenh.
<b>Smärta</b>	Torgny Smedby, Remonthagen
<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 Krokomb 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 Elisabeth Warding, akutavd

---

## JÄMTmedel

Informationsblad från Jämtlands läns landstings läkemedelskommitté

Internetadress: [http://www.jll.se/lakemedelskommitten\\_index05/asp](http://www.jll.se/lakemedelskommitten_index05/asp)

Ansvarig utgivare: Jan Håkansson

Redaktör: Björn Stalby

Redaktion: Sjukhusapoteket Östersunds sjukhus, 831 83 Östersund tel. 063-153299, fax. 063-154592

Tryck: Landstingstryckeriet, Östersund

**Innehåll i detta nummer:**

<b>Acomplia – ny behandlingsprincip för överviktiga med tveksam risk/nytta balans.....</b>	<b>50</b>
<i>Jan Håkansson Distriktsläkare/ordf i Jämtlands läns läkemedelskommitté</i>	
<b>Inte bara Vioxx....</b>	<b>52</b>
<i>Jan Håkansson Distriktsläkare/ordf i Jämtlands läns läkemedelskommitté</i>	
<b>Dosering av penicillin.....</b>	<b>53</b>
<b>Hibernal avregistreras - en epok går i graven .....</b>	<b>54</b>
<i>Informationsläkare Kerstin Asplund</i>	
<b>Miljöklassificering av läkemedel.....</b>	<b>55</b>
<i>Apotekare Ulrica Jonsson, Sjukhusapoteket</i>	
<b>Osteoporos - hjälper det med D-vitamin och kalk? .....</b>	<b>56</b>
<i>Informationsläkare Kerstin Asplund</i>	
<b>Skrämmande resistensutveckling mot kinoloner .....</b>	<b>57</b>
<i>Lars-Erik Olofsson, överläkare, Infektionskliniken, Östersunds sjukhus</i>	

# Acomplia – ny behandlingsprincip för överviktiga med tveksam risk/nytta balans

Jan Håkansson Distriktsläkare/ordf i Jämtlands läns läkemedelskommitté,

**Acomplia (rimonabant) har under november kommit ut på marknaden och kommer troligen att bli ett av de mest omdiskuterade läkemedlen de närmaste åren. Begränsad effekt och risk för biverkningsproblem manar till återhållsam användning och noggrann uppföljning.**

Acomplia är ett läkemedel för behandling av övervikt och fetma. Enligt beslut från Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) ingår Acomplia i läkemedelsförmånen vid behandling av patienter med BMI >35, eller med BMI >28 vid samtidig diabetes typ 2 eller höga blodfetter(1). Hur ”höga blodfetter” ska definieras framgår inte av LFN:s beslut. Däremot är Acomplia registrerat för något annorlunda BMI-gränser. Skillnaden beror på att registreringen gjorts enligt en gemensam process av den europeiska läkemedelsmyndigheten baserat på de studier företaget hänvisat till, medan villkoren för läkemedelsförmånen bestämts av LFN, där man eftersträvat liknande villkor som för de tidigare viktminskningspreparaten Xenical (orlistat) och Reductil (sibutramin).

Acomplia verkar genom att blockera endocannabinoidreceptorer (CB-1), som finns både i hjärnan, fettväv och andra delar av kroppen. Endocannabinoidreceptorerna ingår i kroppens reglering av hunger och energibalans och utgör en del i hjärnans belöningssystem.

## Effekt

I de 4 placebokontrollerade studier, som ligger till grund för godkännandet har man sett en genomsnittlig vikt-nedgång på 6,5 kg av de rimonabant-behandlade jämfört med 1,6 kg för placebobehandlade (2). För diabetiker var viktminskningen mindre påtaglig, 5,3 kg i genomsnitt för rimonabant-behandlade mot 1,4 kg i placebo-gruppen (3). De flesta studierna har pågått i c:a ett år. I en av studierna (4) undersökte man också vad som hände

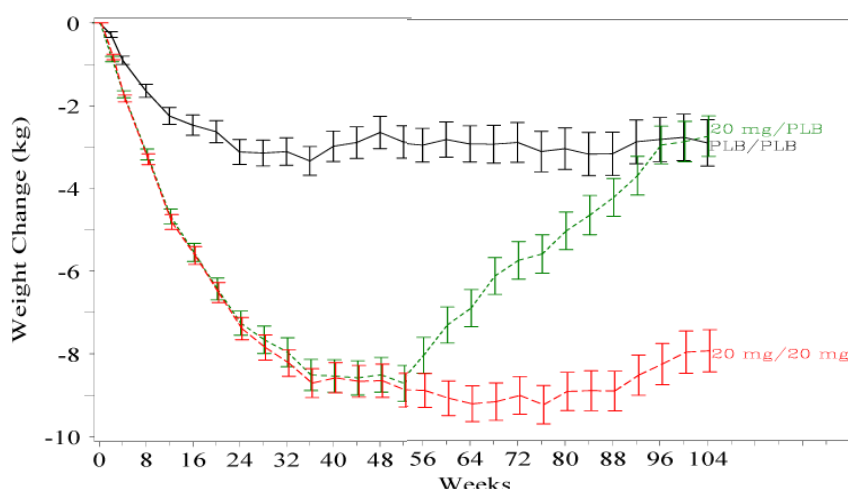


Fig. 1 en studie behandlades en grupp med 20 mg rimonabant i 2 år (20mg/20mg), en grupp med placebo i 2 år (PLB/PLB) och en grupp med 20 mg rimonabant i 1 år, efterföljt av placebo i 1 år (20mg/PLB). Notera att den gruppen (20mg/PLB) återvände till samma vikt som de som behandlades med placebo hela tiden! (JAMA 2006;295:761-75)

om hälften av de rimonabant-behandlade efter ett år fick placebo. Man såg då att de som behöll rimonabant i stort behöll sin vikt, men de som fick placebo snabbt återgick till sin ursprungsvikt med en tendens till att hamna högre i vikt än de som använde placebo hela tiden (Fig). Resultaten av studierna är dock svårtolkade, då det varit genomgående 40-50 % behandlingsavbrott i studierna (5). Bland de aktivt behandlade har behandlingsavbrott pga biverkningar varit vanligare och bland de placebo-behandlade behandlingsavbrott pga bristande effekt.

## Metabola syndromet?

Metabola riskfaktorer har undersökts i studierna. Där har man sett en gynnsam effekt på triglycerider och HDL-kolesterol av rimonabant, men ingen effekt på LDL-kolesterol. I en studie på över-

viktiga diabetiker fick man en minskning av HbA1c (3). För blodtryck såg man också en sänkning av blodtrycket i rimonabantgruppen jämfört med placebobehandlade, men inte mer än man kunde förvänta av den uppnådda skillnaden i vikt. Företaget hade en förhoppning att få Acomplia registrerat också för rökavvänjning, men dokumentationen för detta var inte tillräcklig.

Påverkan på andra riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom - förutom vikten - har gjort att marknadsföringen av Acomplia inriktat sig på det metabola syndromet och överviktiga med kardiovaskulära riskfaktorer. Grunden för argumentationen är svag, eftersom liknande effekt på metabola riskfaktorer ser man också vid viktminskning genom förändrade kost- och motionsvanor eller med hjälp av andra viktminskande preparat som Xenical och Reductil - med

undantag för att Reductil har en blodtrycksstegrande effekt. Ett problem vid diskussion om det metabola syndromet är också att det saknar en enhetligt fastställd definition.

Om de här förändringarna i laboratorieparametrar också har betydelse för kliniskt viktiga händelser som hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död har ännu inte visats.

### Biverkningar

De vanligaste biverkningarna för rimonabant jämfört med placebo har varit psykiska (depression, ångest, sömnstörningar) och gastrointestinala (illamående, diarré). De psykiska biverkningarna är inte oväntade med tanke på att rimonabant blockerar ett av hjärnans belöningssystem. Det var anledning till att personer med psykiska problem exkluderats från studierna och för personer som har psykiatrisk problematik eller använder antidepressiva läkemedel skall försiktighet iaktas för rimonabant. Genomgående var risken för psykiska biverkningar fördubblad för rimonabantbehandlade jämfört med placebobehandlade. Under det första studieåret förekom depressiva tillstånd hos 7,8 % hos rimonabantbehandlade, jämfört med 4,6 % för placebobehandlade, medan lättare psykiska störningar av typ ångslan, oro och sömnstörningar var betydligt vanligare(2). Det finns en stor samsjuklighet mellan övervikt och psykisk problematik och nu krävs skärpt observation på psykiska biverkningar när preparatet släpps ut på marknaden utan den noggranna uppföljning som finns i kontrollerade studier. De psykiska biverkningarna väcker oro i de ledartiklar, som kommenterat studierna med rimonabant (6) och är den viktigaste anledningen till att FDA (USA:s läkemedelsmyndighet) ännu inte godkänt rimonabant för den amerikanska marknaden.

### Kompletterande åtgärder

I beslutet från Läkemedelsförmånsnämnden sägs att behandling med

rimonabant ska kombineras med förändrade kost och motionsvanor, men något särskilt program för att följa effekten (som finns för Xenical och Reductil) har inte utformats. Lämpligen kan man använda samma strategi som föreskrivs för Xenical och Reductil, med uppföljning var 4:e vecka i början av behandlingen och avbrytande av behandlingen om man inte nått 5 % viktminskning efter 3 månader.

### Kostnad

Dygnskostnaden för Acomplia är c:a 22 kr och för ett års behandling kostar det drygt 8000 kr. Kostnaden är i samma storleksordning som vid behandling med Xenical eller Reductil. Kostnadsansvaret ligger hos den hälsocentral där patienten är listad. Som jämförelse kan nämnas att behandling med ett av de rekommenderade baspreparaten för hypertoni eller med simvastatin i standarddos kostar 3-400 kr/år.

### Hur ska vi hantera Acomplia?

Det finns knappast någon anledning för sjukvården att initiera behandling med Acomplia, med tanke på den begränsade effekt preparatet har, som försvinner så snart man upphör med behandlingen och med tanke på risken för allvarliga psykiska biverkningar. Av erfarenheterna från lanseringen av Xenical kan vi vänta oss en stor efterfrågan från många överviktiga, som hoppas att "superpillret" som är så omskrivet i media ska kunna hjälpa dem med deras problem. Det är forskrivande läkares skyldighet att ge patienten realistiska förväntningar på behandlingen, att informera om möjliga biverkningar och se till att rapportera alla biverkningar med denna nya behandlingsprincip. Patienten bör också få ett kompletterande behandlingsprogram för kost och motion samt uppföljning. I brist på specifika uppföljningsråd för Acomplia rekommenderas liknande dem som gäller vid behandling med Xenical och Reductil med avbrytande av behandlingen om inte minst 5 % viktminskning uppnåtts inom 3 månader.

Behandlingen skall inte pågå längre än 2 år, eftersom dokumentation för längre behandlingstid saknas.

### Referenser

1. Läkemedelsförmånsnämnden 1023/2006.
2. Information från Läkemedelsverket 2006;17(5):72-6.
3. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *The Lancet* 2006;368:1660-1672
4. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-775.
5. Denise G. Simons-Morton DG, Obarzanek E, Cutler JA. Obesity research—limitations of methods, measurements, and medications. *JAMA* 2006;295:826-828.
6. Cleland SJ, Sattar N. Does rimonabant pull its weight for type 2 diabetes? *The Lancet* 2006;368:1632-1634

## Inte bara Vioxx....

Jan Håkansson Distriktsläkare/ordf i Jämtlands läns läkemedelskommitté,

### Ökad hjärt-kärlrisk även för övriga coxiber och traditionella NSAID

Det har nu gått drygt två år sedan den medicinska världen skakades av nyheten att Merck drog in sin storsäljare Vioxx (rofecoxib) från världsmarknaden. Misstankarna att Vioxx kunde orsaka allvarliga hjärtkärlsjukdomar, främst hjärtinfarkt kunde inte längre förnekas när en studie där Vioxx jämförts mot placebo otvetydigt visade detta (1). Den största läkemedelsskandalen sedan Neurosedyns (thalidomid) foster-skadande biverkningar upptäckts var ett faktum. Säkerheten för hela gruppen coxiber hamnade i fokus och flera av dem försäljningsstoppades eller försågs med kraftiga restriktioner.

Myndigheterna – FDA i USA och EMEA i Europa – blev kraftigt kritiserade för att ha agerat passivt trots att misstankarna varit uppenbara i flera år (2). Ett naturligt nästa steg var att fråga om även traditionella NSAID kan medföra ökad risk för allvarliga hjärtkärlsjukdomar – en fråga som egentligen aldrig adresserats i studier där man främst fokuserat på läkemedelsgruppens magbiverkningar. Två meta-analyser av studier med traditionella NSAID har nu publicerats (3,4) och 24 oktober 2006 offentliggjordes EMEA:s vetenskapliga kommittés utredning om säkerheten för NSAID (5). Jodå, flera av de traditionella NSAID – vissa av dem receptfria - som använts i decennier tycks medföra ökad risk för allvarlig hjärtkärlsjukdom förutom de redan välkända riskerna för magsår, njursvikt och astma. Riskökningen bedöms vara liten. Vid en total bedömning av risk och nytta bedömdes NSAID vara värdefulla om de används på rätt sätt med hänsyn tagen till individens risk för biverkningar.

### Minst risk med naproxen?

Ökad risk för hjärtkärlsjukdomar har noterats för ibuprofen och diklofenak i höga doser. Båda finns receptfria i låga doser. Naproxen har möjligen en lägre risk, men det är inte säkert. Det finns inget som tyder på en hjärtskyddande effekt för naproxen - ett påstående som Merck envetet hävdade så länge man försvarade Vioxx mot kritiska röster.

Övriga NSAID är otillräckligt undersökta och därför kan en ökad hjärtkärlrisk inte uteslutas.

Rekommendationen blir att NSAID ska användas i så låg dos och under så kort tid som möjligt för att kontrollera symptom.

### Vilka lärdomar kan vi göra?

Det finns flera paradoxer att dra lärdom av i den här historien:

1. En läkemedelsgrupp (coxiber) som lanserades med säkerhetsargument (mindre risk för magbiverkningar) blev ifrågasatt just pga säkerhetsfrågor.
2. Om man försöker lösa ett farmakologiskt problem (magbiverkningar av NSAID) måste man vara uppmärksam att man inte samtidigt skapar ett annat (hjärtkärlbiverkningar av coxiber)
3. En läkemedelsgrupp (NSAID) upptäcks ha risk för hjärtkärlsjukdomar efter att ha använts i decennier utan att denna risk varit ifrågasatt.

Det finns all anledning för läkarkåren att bli mer kritisk mot glättade budskap från läkemedelsindustrin, för läkemedelsmyndigheterna att besinna sitt stora ansvar för allmänheten och för

läkemedelsindustrin att bli mer lyhörd för kritiska röster.

### Referenser

1. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med* 2005;352:1092-1102
2. Topol EJ. Failing the public health. *N Engl J Med* 2004;351:1707-1709.
3. Kearney PM et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-1308
4. Mc Gettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase. *JAMA*. 2006;296:1633-1644
5. EMEA/CHMP/410051/2006



## Dosering av penicillin

På SFAM-ordbyte (allmänläkarnas diskussionsforum på Internet) har det tidigare varit en debatt om penicillindosering. Representanter från STRAMA har skrivit inlägget.

Inläggen i debatten är relevanta och tar upp två huvudfrågor:

- Varför övergå till 3-dos ?
- Om man gör det – hur skall den enskilda dosen väljas?

Argumenten för 3-dosering av penicillin har sammanställts i ett debattinlägg i Läkartidningen ( se [www.strama.se](http://www.strama.se), debatt om antibiotika ).

1. Med den kunskap vi har idag om penicillinets verkningsmekanism, farmakokinetik och farmakodynamik är det tveksamt om 2-dos skulle ha godkänts idag. Koncentrationerna av penicillin V halveras var 30:e minut och sjunker därför mycket snabbt under bakteriernas minsta hämmande koncentration (MIC)
2. Inom halsinfektionsområdet finns några studier utförda med 2-dos, annars är de flesta studier gjorda med 3-dos, vilket också är den gängse doseringen i de flesta länder.
3. När man diskuterar nytta av antibiotika vid lindriga infektioner är majoriteten av alla artiklar som ingår i reviews baserade på 3-dos med amoxicillin, där resultaten sedan extrapolerats till pcV, hittills vanligen till 2-dos (Tveksamt förfarande!).
4. I de få studier av lindriga öppenvårdspatienter som jämför 2- och 3-dos med pcV uppnår man ingen signifikant skillnad, men man kan inte heller påvisa likhet med hög säkerhet (typ II-fel?). En-dos av pcV har dock visats sig ge klart sämre behandlingsresultat.
5. Vid allvarlig infektion på sjukhus, finns ingen som skulle drömma om att behandla mindre än 3 ggr dagligen, gärna x 4, med betalaktam-antibiotika för att uppnå optimal effekt.
6. Behandlingen av mycket lindriga eller i hög utsträckning självläkande infektioner i öppen vård har minskat. Något större andel av de patienter som kommer och som vi skall behandla, kommer därför att ha högre risk för komplikationer, risk för fördömd läkning och därmed en större vinst av antibiotikabehandlingen. Det känns svårt att inte rekommendera 3-doseringen för dessa patienter. Det känns inte heller riktigt att rekommendera 2-dos bara till de patienter där behandlingen egentligen inte behövs eller har tveksamt värde. Skall vi behandla, bör vi göra det utifrån bästa möjliga kunskap. **PcV står sig som preparat, men 2-dosering är tveksam.**
7. Man kan inte undvika att diskutera compliance - som var ursprunget till dagens 2-dos. Hittills har rekommendationer ofta mynnat ut i 3-dos så länge patienten är sjuk och övergå till 2-dos om pigg och på dagis etc. Förhoppningsvis kommer vi, med 3-dos, och ny kunskap, kunna minska behandlingstiden betydligt. De finns utomlands studier på pneumoni hos barn med goda resultat av 3 dos-amoxicillin i 3 dagar. Här har vi inte vågat extrapolera resultaten till pcV. Det finns helt klart utrymme för flera studier inom detta område. Sammantaget finns sannolikt fördelar med 2-dos vad gäller compliance och mag-tarm biverkningar. Klara nackdelar finns i form av tveksamt farmakologiskt underlag för denna dosering. Huvuddelen av våra behandlingar bör inriktas mot de med störst vinst av behandling, som därför är mer sjuka och löper en högre risk.
8. Ang den enskilda dosens storlek: Vid sinusit och otit bör den enskilda dosen inte minskas, med tanke på att vid infektioner i dessa lokaler kan ha ett problem med antibiotikapenetrationen till sinus/mellanöra . Rekommenderad dosering: 1.6-2 gram x 3, (25 mg/kg x3 till barn). Detta är en faktisk dosökning jämfört med tidigare, men ger en säkrare effekt och sannolikt mindre risk för resistensutveckling hos pneumokocker  
Vid streptokocktonsillit rekommenderas 0.8-1 gram x 3 (12.5 mg/kg x 3 till barn)  
Vid hud-och mjukdelsinfektioner med stafylokokker bör aldrig tvådosering ges. Dosen (kloxacillin /, dikloxacillin) till vuxna bör vara 750 mg x 3.

Otto Cars Sigvard Mölstedt  
Christer Norman STRAMA (Strategigruppen för Rationell Antibiotikaanvändning och Minskad Antibiotikaresistens)  
[www.strama.se](http://www.strama.se)

# Hibernal avregistreras - en epok går i graven

Informationsläkare Kerstin Asplund

Klorpromazin var det första effektiva medlet mot psykoser. Aventis Pharma lägger nu ner produktionen av klorpromazintabletter (Hibernal) och produkten kommer inom en snar framtid av avregistreras. Under en kort omställningstid kommer Apodospatienter att få tillgång till det norska preparatet Largactil i stället men sedan kan man bara förskriva klorpromazin på licens.

Namnet Hibernal härleds ur "hiberner" som är den vetenskapliga beteckningen för vintersömn hos djur. Det var när man sökte efter läkemedel som skulle underlätta nerkyllning som man upptäckte klorpromazins antipsykotiska egenskaper.

Den franske kirurgen Henri Laborit ville åstadkomma hypotermi för att "skicka hypofysen på semester tillsammans med binjurarna" i samband med trauman som kunde innebära dödlig stress för patienten. Han testade därför 1951 en fentiazinvariant, kemiskt nära besläktad med antihistaminerna, som hade en kraftigt förstärkande effekt på andra farmaka så att doserna av morfin och barbiturater kunde sänkas betydligt.

Substansen som sedan kom att kallas klorpromazin blev också intressant inom psykiatri där man använde farligt höga doser av bl.a. barbiturater för att behandla manier, delirier och psykoser med svår ångest. De båda franska psykiatrierna Jean Delay och Pierre Deniker introducerade klorpromazin inom psykiatri utan att eftersträva sömnbehandling och utan att kombinera det med andra farmaka. Man gjorde en första studie på 40 psykotiska patienter på Sainte Anne-sjukhuset i Paris. Resultaten var förbluffande och man kunde i första rapporten konstatera: "Vi kan ofta redan efter första injektionen märka effekter som öppnar vägen för en ny sorts psykiatri".

1953 kom klorpromazin ut på marknaden och 1955 registrerades preparatet Hibernal i Sverige. Den första svenska kliniska utvärderingen gjordes 1956 av Stig Zethraeus på 106 kvinnliga patienter på Mariebergs sinnessjukhus: "Det har varit av stort intresse att konstatera att klorpromazin verkligen i vissa fall kan bringa ett så specifikt symptom som hörselhallucinos att försvinna. Här framträder klart att klorpromazin är ett ämne med helt annan verkningsmekanism än hittills gängse sedativa".

När behandlingen med klorpromazin introducerades inom mentalvården under femtiotalet blev det en helt revolutionerande förändring. Dessförinnan hade ingen effektiv behandling av schizofreni funnits. Patienter som länge vårdats inlåsta pga. oro och aggressivitet kunde med hjälp av den nya medicineringslämna avdelningarna. Arbetsrehabilitering och social träning kunde genomföras tack vare neuroleptikabehandlingen och många kunde så småningom också skrivas ut från sinnessjukhusen.

Sedan dess har ett halvt sekel passerat. Sinnessjukhusen kom att byta namn till mentalsjukhus som sedan lades ner vid psykiatireformen. Den nuvarande psykiatriska slutenvården är liten och den största delen av den psykiatriska behandlingen sker i öppen vård.

Neuroleptika fick så småningom en stor användning även utanför den tyngsta psykiatri. Dessa läkemedel kom att ges som allmänt lugnande medel, sömnmedel och inom äldreården med många helt oacceptabla biverkningar som följd. SBU-rapporten om neuroleptika 1997 konstaterade en betydande överförskrivning, där 30 % av neuroleptika gavs till patienter där riskerna för biverkningar kunde befaras vara större än nyttan med behandlingen. Den överanvändningen har dessbättre minskat sedan dess. Huvudindikationen är psykos – i övrigt skall neuroleptika användas mycket restriktivt.

Man har de senaste decennierna lärt sig mer om verkningsmekanismerna via dopaminreceptorerna och nyare s.k. atypiska neuroleptika med annat biverkningsmönster har utvecklats. Och livet för personer med den tidigare icke behandlingsbara sjukdomen schizofreni har blivit mycket bättre.

Källor:

Ajanki T. "Ett läkemedel så potent att det åstadkom konstgjord vintersömn." Läkartidningen nr 3 2005 volym 102

Behandling med neuroleptika. SBU-rapport nr 133, 1997.



# Miljöklassificering av läkemedel

Apotekare Ulrica Jonsson, Sjukhusapoteket

Sedan ungefär ett år tillbaka kan man hitta miljöinformation om läkemedel på [www.fass.se](http://www.fass.se). Läkemedelssubstanserna bedöms med avseende på miljörisk och miljöfarlighet.

På det regionala läkemedelskommittémötet i Lycksele 4-5 oktober 2006 berättade Siv Martini från Läkemedelscentrum, Stockholm, hur miljöklassificeringen av läkemedel går till.

En aktiv substans som är lättnedbrytbar, inte är bioackumulerande och har låg toxicitet får ett PBT-index på 0. En aktiv substans som inte är lättnedbrytbar, är potentiellt bioackumulerande och har mycket hög toxicitet får ett PBT-index på 9.

## Miljörisk

Miljörisken uttrycker risk för vattenmiljön. Den baseras på kvoten mellan förväntad miljökoncentration i svenska vattendrag vid användning i nuvarande omfattning av substansen (PEC, Predicted Environmental Concentration) och högsta koncentration av substansen som inte har någon skadlig effekt i miljön (PNEC, Predicted No Effect Concentration). Risken anges som

Försumbar	omPEC/PNEC	<0,1
Låg	omPEC/PNEC	0,1-1
Medelhög	omPEC/PNEC	1-10
Hög	omPEC/PNEC	>10

## Miljöfarlighet

Miljöfarligheten uttrycker substansens inneboende miljöskadliga egenskaper i termerna

**Persistens** – förmåga att motstå nedbrytning i vattenmiljö

**Bioackumulation** – ansamling i fettväv hos vattenlevande organismer

**Toxicitet** – giftighet för vattenlevande organismer

Ovanstående egenskaper ges ett siffervärde mellan 0 och 3. Summan utgör PBT-index för substansen och kan anta värden mellan 0 och 9. Apoteket AB och Stockholms läns landsting har utarbetat farlighetsmodellen.

Biologisk nedbrytbarhet (persistens) bedöms utifrån kriterier för lättnedbrytbarhet enligt OECD:s test guidelines (test 301) eller motsvarande nedbrytbarhetstester. Om data för pers-

istens saknas klassas den aktiva substansen som ej lättnedbrytbar.

Potentiell bioackumulerbarhet bedöms enligt OECD utifrån fördelningskoefficienten n-oktanol/vatten ( $P_{ow}$ ) där substanser med  $\log P_{ow} > 3$  bedöms som potentiellt bioackumulerande (test 107 eller 117). Om data för bioackumulation saknas klassas den aktiva substansen som potentiellt bioackumulerande.

Toxicitet för akvatiska organismer bedöms utifrån resultaten av toxicitetstest omfattande tre trofinivåer; fisk, Daphnia och alger (test 201, 202, 203). Data för den mest känsliga organismen används vid bedömningen och indelas i fyra kategorier: mycket hög, hög, måttlig och låg toxicitet. Om toxicitetsdata saknas bedöms den aktiva substansen ha mycket hög toxicitet.

PBT-indexeringen görs genom summering av nedanstående siffervärden för den aktiva substansen utifrån de bedömningskriterier som anges ovan:

### Persistens

Ja	0
Nej	3

### Bioackumulation

Ja	3
Nej	0

### Toxicitet

Mycket hög	3
Hög	2
Måttlig	1
Låg	0

Vid en jämförelse mellan två substansers miljöpåverkan bör hänsyn tas till både miljörisken och miljöfarligheten eftersom bioackumulering och persistens inte ingår i riskbedömningen.

Miljöklassificeringen har utarbetats av Apoteket AB, Läkemedelsindustri-föreningen LIF, Läkemedelsverket, Sveriges Kommuner och Landsting samt Stockholms läns landsting.

För mer information se [www.janusinfo.org](http://www.janusinfo.org).

# Osteoporos - hjälper det med D-vitamin och kalk?

Informationsläkare Kerstin Asplund

År 2003 kom en SBU-rapport om osteoporos. Det var en gul rapport med titeln "Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling". Den visade att behandling med vitamin D och kalcium i kombination minskar frakturrisken hos institutionsboende äldre kvinnor (evidensstyrka 1). Hur det var med hemmaboende kvinnor och yngre kvinnor var osäkert.

Sedan dess har ytterligare några större studier kommit och med anledning av detta har den gula rapporten kompletterats med en liten vit rapport.

Behandling med vitamin D och kalcium i kombination har visats minska risken för höftfraktur hos allmänt sköra äldre kvinnor (medelålder 84 år) på sjukhem eller liknande. Däremot har man inte kunnat visa att behandling med vitamin D och kalcium till kvinnor i eget boende (medelålder under 80 år) skulle minska risken för höftfraktur.

Slutsatserna blir alltså att **vitamin D och kalcium i kombination inte visats ha primär- eller sekundärpreventiv effekt hos yngre kvinnor (under 80 år).**

Överdoser av vitamin D, framför allt kalcitriol, kan ge hyperkalcemi. Metaanalys har inte visat någon ökad risk för njursten eller njurinsufficiens vid behandling med vitamin D jämfört med placebo. En nyligen publicerad randomiserad studie tyder dock på en liten men signifikant riskökning för njursten vid höga doser av vitamin D och kalcium.

Brist på D-vitamin blir vanligare vid hög ålder - efter 80 års ålder bedöms 30 % ha brist på vitamin D. D-vitaminbehandling har gynnsamma effekter vid D-vitaminbrist och de studier som visat minskad frakturrisken hos de allra äldsta är gjorda på kvinnor med en låg koncentration av D-vitamin i serum. Det finns

mycket få studier gjorda på män men D-vitaminbrist och incidens av höftfraktur ökar vid hög ålder även hos män.

Projektgruppen gör därför tolkningen att **behandling med vitamin D och kalcium minskar frakturrisken för de allra äldsta (över ca 80 år) oavsett boendeform.**

Min kommentar blir: D-vitamin är bra i lagom dos - "för mycket och för lite skämmer allt."

Överdoser kan ge biverkningar i form av hyperkalcemi och njursten och brist på D-vitamin kan ge skelettsjukdom med ökad frakturrisken. (Men det visste vi ju redan förut - eller hur?)

I de randomiserade kontrollerade studierna som visat minskad frakturrisken med bisfosfonater och SERM (selektiva östrogenreceptormodulerare) har man gett tillskott av kalcium och D-vitamin i både behandlings- och placebo grupper. Det finns alltså evi-

dens för aktiv farmakologisk behandling endast i kombination med kalcium och D-vitamin. Därför kvarstår rekommendationen att **kombinera bisfosfonater eller SERM med kalcium och D-vitamin när man väljer behandling av osteoporos.**

Inga nya studier har tillkommit beträffande kortisonbehandlade personer. Slutsatsen från 2003 kvarstår att **"kortisonbehandlade patienter får minskad förlust av benmassa vid kombinerad behandling med vitamin D och kalcium (evidensstyrka 1)"**

Källor:

Osteoporos - prevention, diagnostik och behandling.  
SBU-rapport nr 165. 2003.

Behandling med vitamin D och kalcium.  
SBU-rapport nr 178. 2006.

## Faktaruta:

SBU:s utvärderingar finns i tre olika serier:

**Gula rapporter** - Systematiska litteraturöversikter av hela ämnesområden och utvärderingar gjorda av en projektgrupp. Manus granskas av externa ämnesexperter och SBU:s råd. Varje utvärdering åtföljs av en sammanfattning och slutsatser som SBU:s styrelse och råd står bakom.

**Alert-rapporter** - Systematiska litteraturgenomgångar och tidiga utvärderingar av enskilda nya metoder. SBU:s styrelse och ett särskilt råd - Alerträdet - står bakom den sammanfattande bedömningen.

**Vita rapporter** - presenterar aktuella kunskaper inom något område där det kan finnas behov av utvärdering. De vita rapporterna är inte systematiska litteraturöversikter. Degranskas endast av projektgruppen och externa granskare.

# Skrämmande resistensutveckling mot kinoloner

Lars-Erik Olofsson, överläkare, Infektionskliniken, Östersunds sjukhus

## Historik

Vid produktionen av klorokin upptäckte Leshar et al 1962 att en biprodukt vid framställningen hade utmärkta antibakteriella egenskaper. Substanzen, nalidixinsyra, blev den första medlemmen i kinolonfamiljen och visade sig ha god effekt mot gramnegativa bakterier och kallades fyndigt nog för Negram vid lanseringen.

Negram var långtifrån ett optimalt antibiotikum och en enorm satsning gjordes under de kommande decennierna för att bredda spektrum och minska toxiciteten för kinolonpreparaten.

Det var först på 80-talet, då man satte till en fluoridjon till molekylerna och skapade de s.k. fluorokinolonerna, som man insåg att man lyckats.

Norfloxacin (Lexinor) såg dagens ljus 1986 och ciprofloxacin (Ciproxin) lanserades året därpå och visade sig ha en mycket god gramnegativ effekt utan alltför allvarliga och frekventa biverkningar. På 90-talet lanserades bl.a. levofloxacin (Tavanic) och moxifloxacin (Avelox) med en klart förbättrad grampositiv effekt men bevarad gramnegativ sådan.

Tillkomsten av en fluoridjon på molekylerna ökade kraftigt den antibakteriella effekten, men en biverkan som bl.a. noterades vid djurförsök på beaglevalpar, var en broskpåverkan i leder. Fluorokinoloner har därför inte rekommenderats till barn förutom i vissa undantagsfall som luftvägsinfektion med växt av pseudomonas vid cystisk fibros.

Idag talar man om de nya de-fluorerade kinolonerna (bl.a. garenoxacin), med en bakteriell effekt likt de fluorerade men med en mindre risk för artropatier. Garenoxacin beräknas bli registrerad i USA 2007.

## Verknings-och resistensmekanism

Kinolonerna utövar sin effekt genom att hämma två enzymer, DNA-gyras

och topoisomeras IV, som är viktiga för bakteriens DNA-syntes.

Bakterierna utvecklar en resistens mot kinolonerna:

### A. Genom uppkomsten av spontana mutationer i kromosomala gener som styr antingen:

1. målenzymerna (DNA-gyras och topoisomeras IV)
2. eller läkemedlets permeabilitetsförmåga genom bakteriens cellmembran

### B. Nyligen har även en plasmidmedierad kinolonresistens identifierats och produkten av den plasmidmedierade genen visar sig skydda DNA gyras och topoisomeras från kinolonaktivitet.

C. En ytterligare mekanism för resistens är förmågan som bakterier har att pumpa ut antibiotika ur bakteriecellen, **effluxpumpar**. Denna mekanism finns även för kinoloner och när den kodade genen för denna funktion uppreglas utvecklas en resistens.

## Skrämmande resistensutveckling

Det vi ser i dag är en resistensutveckling mot kinoloner vad gäller ett flertal gramnegativa bakterier inklusive E.coli. E.coli resistensen i Europa och Sverige har sedan några år tillbaka ökat betydligt och bedömningen är den att om vi inte agerar idag så riskerar vi att få samma utveckling av resistens som man sett i många andra länder.

I UK hade man i början på seklet en liknande resistensgrad som vi har idag. Fyra år senare (2005) hade den nästan tredubblats. Denna utveckling tillskrivs en alltför generös förskrivning av kinoloner.

Resistens mot ett preparat i gruppen innebär resistens mot alla kinoloner.

Kinolonresistens hos E.coli i några europeiska länder. Källa Earss (European antibiotic surveillance system)

	2001	2005
UK	6,2%	17%
Spain	18%	28%
Sverige	1,8%	8%
Cypern		30%
(Z-län	2% (urinisolat)	8%)

## Vad kan vi göra?

STRAMA (Strategigruppen för Rationell Antibiotikaförskrivning och Minskad Antibiotikaresistens) har som ett av sina nationella delmål att minska förskrivningen av kinoloner vid tillstånd som inte utgör primära indikationer för behandling ex. nedre UVI hos kvinnor, mjukdelinfektioner. Ett annat område där förbrukning bör minska är användningen som kirurgisk profylax vid urologiska ingrepp.

Norfloxacin har en dokumenterad sämre effekt på gramnegativer och bör utgå till ciprofloxacin's fördel.

## Rekommendationer

1. Använd inte kinolon vid okomplicerad UVI hos kvinnor, dvs cystit.
2. Undvik kinoloner vid mjukdelinfektioner i möjligaste mån.
3. Ej kinolonbehandling vid luftvägsinfektioner.
4. Vid behandling med kinolon används Ciprofloxacin.

I de nya rekommendationerna vid urologisk preoperativ profylax har kinolonerna utgått och man använder sig nu av andra lämpliga alternativ.

**Förändringar i utsvarandet av odlingsvar vid okomplicerade urinvägsinfektioner**

*Det är viktigt att det framgår av odlingsremiss vilka symtom patienten har eller vilken bedömning remitterande läkare gjort.*

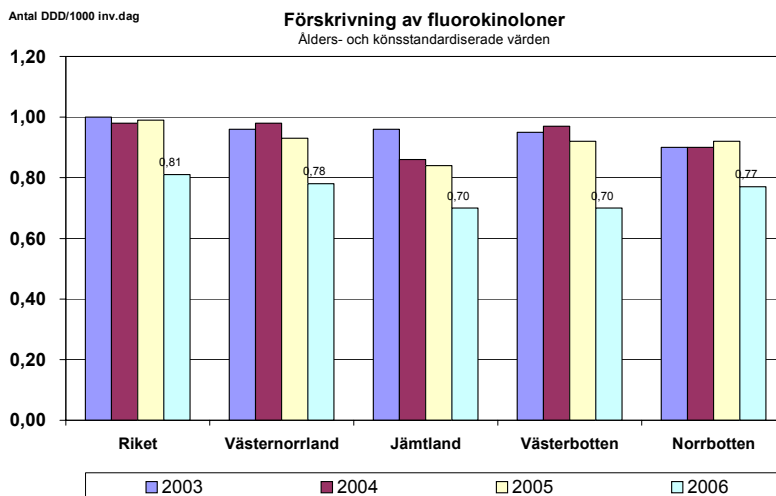
Vid odlingsvar på okomplicerade UVI dvs nedre UVI hos kvinnor så svaras inte kinolon ut primärt sedan den 1/10-2006. Om man önskar besked om kinolonresistens erhålles detta genom tel kontakt med Mikrobiologen Östersund tel 063-153625.

På odlingar som gäller övre UVI hos män och kvinnor, nedre UVI hos män och andra komplicerade UVI utsvaras kinolonresistens såsom tidigare men med ciprofloxacin.

**Goda erfarenheter i Västerbotten**

Man har i Västerbotten prövat detta förfarande sedan något år tillbaka. Förskrivningen av kinolon har under denna period minskat med totalt 18% vad gäller DDD/1000 inv.

Förskrivningen av norfloxacin (Lexinor) har i det närmaste helt upphört.



Vad detta har för påverkan på E.coli's kinolonresistens får framtiden utvisa. Förhoppningen är dock att vi skall lyckas stoppa den utveckling vi har idag av ökad kinolonresistens bland urinvägspatogenerna genom en minskad förskrivning.

Alternativet är att en mycket viktig antibiotikaklass succesivt skulle gå förlorad.

Vi kommer att följa resistensutvecklingen i länet årligen i samarbete med Mikrobiologen i Umeå och ber att få återkomma i ämnet.

Redaktionen för JÄMTmedel vill tillönska alla läsare



**God Jul  
och  
Gott Nytt År**



