



## Läkemedelskommitténs ledamöter 2007

### Läkare länssjukvård:

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

### Läkare primärvård:

Kerstin Asplund, Kvinnohälsan  
Per Magnusson, HC Järpen  
Kristina Seling, HC Föllinge

### 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:

Iris Kjellander  
MAS Åre kommun

### Farmaceuter:

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

### Läkemedelskommitténs arbetsutskott:

Kerstin Asplund, Ulrica Jonsson  
Lisbet Gibson, Björn Stalby  
Per Magnusson, Carina Träskvik

## Läkemedelskommitténs expertgrupper

<b>Mage-tarm</b>	Magnus Hellblom, med Conny Svensson, kir Kristina Seling, HC Föllinge
<b>Blod</b>	Karin Eriksson, med Eva-Pia Darsbo, HC Odensala
<b>Vätskor</b>	Caroline Starlander, anesthesi Peter Åhlund, IVA
<b>Hjärta-kärl</b>	Thomas Mooe, med Bo Friberg, med Jan Håkansson HC Krokombom
<b>Hud</b>	Arne Pettersson, hud
<b>Gyn</b>	Mats Hultman, gyn Cecilia Högbom, HC Brunflo Ulla Karin Högbom, HC Zätagränd
<b>Urologi</b>	Göran Beskow, kir Niels Hedin, HC Odensala
<b>Hormoner</b>	Håkan Fureman, Medicinkliniken Mikael Lilja, HC Odensala
<b>Infektion</b>	Lars Erik Olofsson, inf Gunnar Nilsson, HC Myrviken Bengt Svensson, ÖNH Vakant, Smittskyddsenh.
<b>Smärta</b>	Torgny Smedby, Remonthagen Gunnar Green, Anestesiavdelningen Per Magnusson, HC Järpen
<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>	Karin Roth Lindqvist, 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/halsoochsjukvard/lakemedel/forvardpersonal>

Ansvarig utgivare: Per Magnusson

Redaktör: Björn Stalby

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

Tryck: Landstingstryckeriet, Östersund

**Innehåll i detta nummer:**

**NSAID och Coxiber ..... 34**

*Jan Håkansson, distriktsläkare, Krokoms Hälsocentral*

**Nya receptfria analgetika ..... 36**

*Apotekare Björn Stalby*

**Ingen subvention av Mollipect längre! ..... 37**

*Informationsläkare Kerstin Asplund*

**Ge inte Acomplia till patienter med depression ..... 38**

*Informationsläkare Kerstin Asplund*

**Kakao - gudadrycken från indianerna ..... 39**

*Informationsläkare Kerstin Asplund*

**Ökar PPI risken för magsjuka? ..... 40**

*Anna Sandqvist, Apotekare ELINOR Umeå*

*Rune Dahlqvist, Överläkare, professor, Läkemedelscentrum, NUS*

**Lyrica (pregabalin) vid neuropatisk smärta ..... 41**

*Tom Mjörndal, docent, överläkare, Klinisk farmakologi, NUS*

*Rune Dahlqvist ordförande Läkemedelskommittén, Västerbottentekare*

**Sömnmedlen ifrågasatta ..... 42**

*Efter originalartikel i Recept på behandling, nr 6, 2006*

*från Uppsala läns läkemedelskommitté*

# NSAID och Coxiber

Jan Håkansson, distriktsläkare, Krokoms HC

## NSAID: ”Lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid bör eftersträvas”

### Säkerhetsproblemen för coxiber kvarstår

Coxiberna lanserades 1999-2000 mot bakgrund av att traditionella NSAID – ibuprofen, naproxen, diklofenak m fl – medförde betydande problem med biverkningar, främst magsår. Genom att endast påverka ett av de två enzym-system – cyklooxygenas 1 resp 2 – skulle man enligt hypotesen behålla den goda antiinflammatoriska effekten, men slippa den magsäksirriterande effekten som traditionella NSAID hade (cox-2-selektivitet). Marknadsföringen av coxiberna var intensiv, främst till läkarkåren, och i USA också direkt till allmänheten via bland annat TV-reklam. Frågor om säkerhet och nytta med coxiber i jämförelse med traditionella NSAID blev livlig, främst för att mycket tydde på att särskilt Vioxx (rofecoxib) medförde ökad risk för allvarliga hjärtkärlsjukdomar, främst hjärtinfarkt (1,2). Misstankarna bestreds envetet av tillverkaren.

När så en placebokontrollerad studie (3) entydigt påvisade en ökad risk för hjärtkärlsjukdomar med Vioxx drog Merck (i Sverige MSD) omedelbart in Vioxx från hela världsmarknaden.

Det har bedömts som den största läkemedelsskandalen sedan Neurosedyn (thalidomid) upptäcktes vara foster-skadande på 1960-talet. Händelserna medförde en förtroendekris inte bara för Merck utan även för läkemedelsmyndigheterna, främst den amerikanska (FDA), som beskylldes för passivitet (4). Den ökade risken för hjärtkärlhändelser gjorde att hela läkemedelsgruppen coxiber försågs med skärpt varningstext avseende hjärtkärlsjukdom (5). Förutom hjärtkärlrisker hade allvarliga hud- och slemhinnebiverkningar noterats främst för Celebra (celecoxib) och dess efterföljare Bextra

(valdecoxib). Av det skälet drogs Bextra tillbaka från marknaden av tillverkaren Pfizer efter en direkt uppmaning från de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna (6).

I efterförloppet väcktes också frågan om även äldre NSAID kunde misstänkas medföra ökad risk för hjärtkärlsjukdom. Frågan hade egentligen aldrig tidigare ställts, då fokus för äldre NSAID hela tiden legat på den ökade risken för magtarmlödnings, som länge varit uppenbara. När man retrospektivt gick igenom data från tidigare studier med NSAID kunde man konstatera att även de var förknippade med en något ökad risk för hjärtinfarkt. Av de tre mest studerade äldre NSAID - naproxen, diclofenac och ibuprofen - bedömdes diclofenac och ibuprofen medföra ökad risk för allvarliga hjärtkärlhändelser, möjligen med undantag för naproxen (7). Intressant i det sammanhanget är att Merck innan indragningen av Vioxx hävdade att den ökade risk som påvisats med rofecoxib i jämförelse med naproxen berodde på att naproxen skyddade mot hjärtinfarkt och andra hjärtkärlhändelser.

Både de europeiska och de amerikanska läkemedelsmyndigheterna försåg alla coxiber med skärpta kontraindikationer och varningstexter avseende risken för hjärtkärlsjukdom. Vissa skillnader mellan myndigheternas bedömning finns dock. Arcoxia (etoricoxib) är godkänt i Europa, men ansågs av FDA inte tillräckligt säkert och finns därför inte i USA (8).

Under våren 2007 registrerades ytterligare en coxib -Prexige (lumiracoxib) på den europeiska marknaden. Den har hittills haft mycket liten förskrivning och efter mindre än ett år på marknaden försetts med restriktioner pga allvarliga leverbiverkningar (9).

Förutom de kardiovaskulära och gastrointestinala riskerna finns anledning påminna om riskerna för försämrad njurfunktion och hjärtsvikt samt allvarliga

överkänslighetsreaktioner vid användning av både coxiber och traditionella NSAID.

Den europeiska läkemedelsmyndighetens rekommendation om NSAID är kort och koncis:

”Lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid bör eftersträvas.”(10)

Receptförskrivna NSAID och coxiber i Jämtlands län visas i Fig 1.

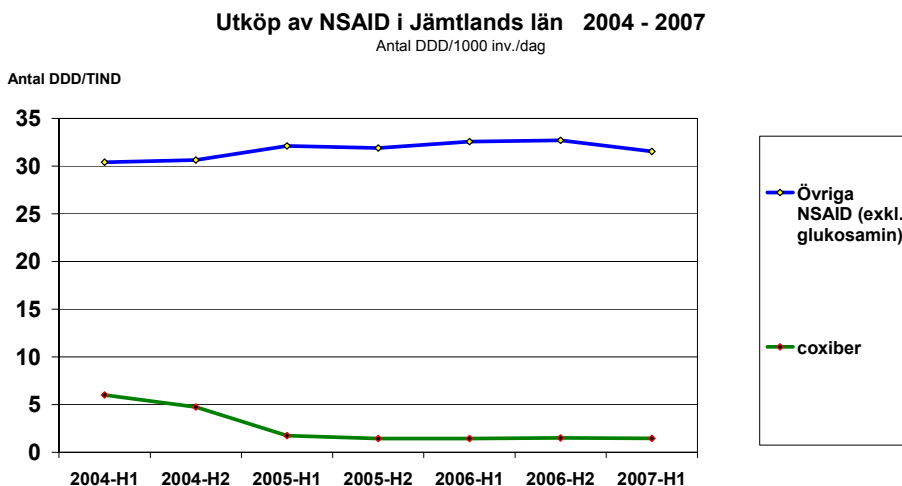
#### Referenser:

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954 - 9.
2. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ*. 2002 Jun 1;324(7349):1287-8
3. 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
4. Topol EJ. Failing the public health — rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351:1707-1709.
5. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. EMEA/62757/2005
6. Bextra (valdecoxib) dras bort från marknaden [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_871.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_871.aspx)
7. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-1308
8. FDA advisory panel votes "no" to etoricoxib <http://www.theheart.org/article/785383.do>
9. Nya restriktioner för förskrivning av Prexige [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_6397.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_6397.aspx)
10. Förnyad europeisk värdering av NSAIDs [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_5128.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_5128.aspx)

### Länkar till referenslistan på sidan 34

6. Bextra (valdecoxib) dras bort från marknaden [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_\\_\\_871.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage___871.aspx)
7. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. [BMJ 2006;332:1302-1308](http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.2006.1302.1308)
8. FDA advisory panel votes "no" to etoricoxib <http://www.theheart.org/article/785383.do>
9. Nya restriktioner för förskrivning av Prexige [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_\\_\\_6397.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage___6397.aspx)
10. Förnyad europeisk värdering av NSAIDs [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_\\_\\_5128.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage___5128.aspx)

Fig.1



## Nya receptfria analgetika

Apotekare Björn Stalby

Receptfria analgetika har sedan lång tid tillbaka innehållit tre olika substanser, nämligen acetylsalicylsyra, paracetamol och ibuprofen. Under det senaste året har ett antal nya receptfria preparat tillkommit, samtliga innehållande olika substanser inom gruppen NSAID.

Läkemedelsverket har efter säkerhetsbedömning ansett att dessa medel i små förpackningar och med hänsyn till angivna åldersgränser kan vara lämpade för egenvård.

### Diklofenak

Diclofenac T Ratiopharm 25 mg

Pris: 10 st 69:50

Voltaren T 25 mg

Pris: 20 st 44:50

Eeze 25 mg

Pris: 6 st 49:50, 12 st 79:50, 18 st 99:50

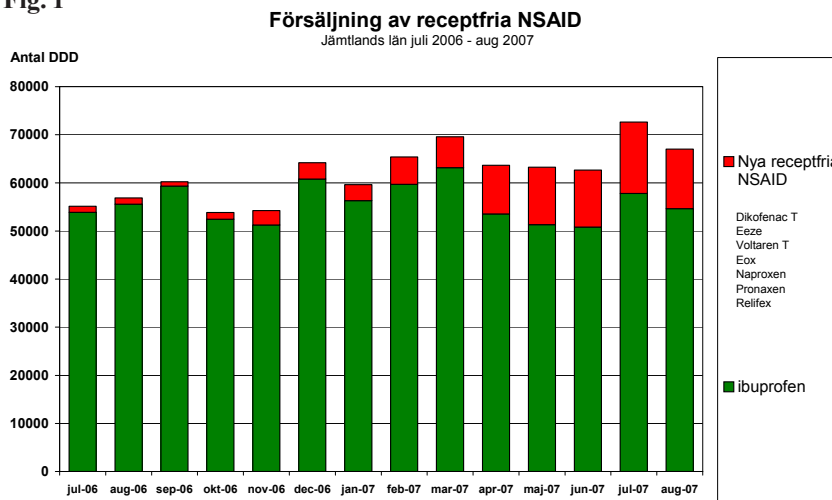
### Indikationer:

Lätt till måttlig akut smärta. Feber vid förkylning. Anfallsbehandling av migrän.

### Åldersgräns:

Bör inte användas till barn och ungdom under 18 år (Voltaren T och Eeze). Åldersgränsen för Diclofenac T är satt till 14 år.

Fig. 1



### Naproxen

Pronaxen 250 mg

Pris: 10st 49:50, 20 st 89:00

Eox 220 mg

Pris: 12 st 49.50, 24 st 84:50

### Indikationer:

Lätt till måttlig akut smärta. Feber vid förkylning. Menstruationssmärter.

### Åldersgräns:

Bör inte användas till barn och ungdom under 12 år.

### Nabumeton

Relifex 500 mg

Pris: 30 st 123:00

### Indikation:

För behandling av mild till måttlig ledvärk p g a artros.

### Åldersgräns

Bör inte användas till barn och ungdom under 18 år.

### Försäljningen i länet

Som framgår av diagrammet kan man sedan introduktionen av de nya receptfria NSAID se svag ökning av försälj-

ningen. (Fig. 1) Tendensen hittills är att användningen tycks adderas till den tidigare användningen av receptfritt ibuprofen.

### NSAID för lokal användning

Även när det gäller beredningsformer av NSAID för lokal administrering har det tillkommit en del nya preparat.

I fig. 2 finns en sammanställning över de olika preparat som nu finns tillgängliga med uppgift om åldersgränser och rekommenderad behandlingstid och dosering. Prisöversikt för dessa preparat visas i Fig. 3.

Fig.2

Preparat	Substans	Ålder	Dosering
Zon (gel)	Ketoprofen	16	1x2-3 – max 7 dagar
Orudis (gel)	Ketoprofen	16	1x2-3 – max 7 dagar
Siduro (gel)	Ketoprofen	16	1x2-3 – max 7 dagar
Voltaren (gel)	Diklofenak	16	1x3-4 – max 14 dagar
Flector (plåster)	Diklofenak	15	1x1– max 3 dagar 1x2 – max 14 dagar
Eeze (spray)	Diklofenak	16	4-5x3 – max 14 dagar
Ibumetin (gel)	Ibuprofen	16	1x3 – max 7 dagar
Ipren (gel)	Ibuprofen	16	1x3 – max 7 dagar

© Apotek AB 2007-01-24 Sid 27 Apoteket

Fig. 3

<i>ketoprofen</i>		<i>ibuprofen</i>		<i>diklofenak</i>	
Zon gel 60 g	77,50	Ibumetin gel 50 g	63,50	Voltaren gel 50 g	64,50
Orudis gel g	54:-	Ipren gel 50 g	55:-	Flector plåster 12,5 g 5 st	188:-
Siduro 60 g	54:-			Eeze spray 40 mg/g 12,5 g	89,50
Algesal 100 g ( <i>dietylaminosalicylat</i> )		58,50			

## Ingen subvention av Mollipect längre!

Informationsläkare Kerstin Asplund

### Nya regler från 1/10 för läkemedel mot astma, KOL och hosta

De nya reglerna för subvention av läkemedel som trädde i kraft 1/10 2002 innebär att också äldre läkemedel skulle prövas på nytt. **Läkemedelsförmånsnämnden (LFN)** har därför i uppdrag att gå igenom läkemedlen sjukdomsområde för sjukdomsområde, inalles 49 läkemedelsgrupper. Varje läkemedel prövas för sig och kommer antingen att behålla eller förlora sin subvention. Hittills är tre grupper avklarade nämligen läkemedel mot migrän, läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra

och nu senast läkemedel mot astma, KOL och hosta.

Vid beslut om subvention tar man hänsyn till tre principer: kostnads-effektivitetsprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt människovärdesprincipen. Det innebär något förenklat att man väger kostnad mot nytta samtidigt som de som har största behoven skall få mest och alla människors lika värde respekteras.

Strax före sommaren kom LFN:s bedömning av läkemedel mot astma, KOL och hosta. Det är en gedigen genom-

gång på 146 sidor som kan hämtas ner från [www.lfn.se](http://www.lfn.se) eller beställas direkt från LFN. Här kommer en kort sammanfattning av slutsatser och beslut.

Astma och KOL är sjukdomar som påverkar livskvaliteten mycket och ökar risken att dö i förtid. Behandlingen av astma med steroider och luftrörsvidgare har förbättrat situationen betydligt och det finns också starka vetenskapliga belägg för läkemedelsbehandlingen är kostnadseffektiv. Det hälsoekonomiska stödet för behandling av KOL är svagare men det finns stöd för att långtidsverkande luftrörsvidgare, antikoli-

nergika och inhalationssteroider är kostnadseffektiva jämfört med ingen behandling.

Cystisk fibros är en svår, kronisk sjukdom med kraftigt ökad risk för förtida död. Behandling med slemlösande läkemedel skall därför subventioneras för denna grupp. Hosta och slem i luftvägarna vid vanlig förkylning ger däremot så kortvariga och lindriga besvär att läkemedel mot sådana symptom inte bör subventioneras.

Alla **luftrörsvidgande** (selektiva beta-2-stimulerande) läkemedel, såväl kortverkande som långverkande, blir kvar i förmånssystemet. Alla bedöms ha dokumenterad effekt och de prisskillnader som finns är acceptabla.

**Inhalationssteroider** har väl dokumenterad effekt och är klart kostnadseffektiva. Stora prisskillnader finns dock. Av den anledningen har man beslutat upphäva subventionen av Asmanex Twisthaler (mometason). Asmanex är 60-70 % dyrare än det billigaste alternativet vilket inte anses vara en acceptabel prisskillnad. Före taget har överklagat beslutet.

Även alla **antikolinergika** samt **kombinationsläkemedlen** (steroider + luftrörsvidgare, antikolinergika + luftrörsvidgare) blir kvar i förmånssystemet.

**Singulair (montelukast)** och **Xolair (omalizumab)** behåller sina subventioner liksom **teofylliner för akutbehandling**.

**Teofylliner för underhållsbehandling** (Teovent tablett samt Theo-Dur depottablett) förlorar sin subvention eftersom det inte visats att dessa preparat är kostnadseffektiva och det finns modernare läkemedel med bättre effekt och säkerhet. Även **Lomudal** inhalationspulver mister sin subvention. Det har enligt nyare studier ingen tydlig effekt på astma.

**Acetylcystein** används vid behandling av cystisk fibros och KOL med kronisk bronkit och får därför behålla sin subvention.

**Bisolvon (bromhexin)** kommer däremot endast att få subventioneras för patienter med cystisk fibros eller primär ciliär dysfunktion.

Det finns också en rad olika **hostmediciner** med skilda sammansättningar där **efedrin** är den väsentligaste delkomponenten. Dessa förlorar alla sin subvention från 1/10 -07. Den allra vanligaste av dessa är **Mollipect** som förra året förskrevs för mer än en halv miljon kronor i Jämtland. Andra luftrörsvidgare än efedrin är bättre, billigare och med mindre biverkningar och man ser därför ingen anledning att behålla subventionerna för efedrin. Beslutet har överklagats för kapsel Efedrinhydroklorid APL men inte för övriga preparat inom gruppen.

De nya reglerna gäller från och med den första oktober. Läs mer på [www.lfn.se](http://www.lfn.se)

## Ge inte Acomplia till patienter med depression!

*Informationsläkare Kerstin Asplund*

Acomplia (rimonabant) är godkänt för behandling av fetma. Redan vid godkännandet 2006 beskrevs psykiska biverkningar, främst depressioner som ett säkerhetsproblem eftersom rimonabant påverkar hjärnans belöningssystem. Det har också visat sig vara en allvarlig biverkan. Störst risk löper patienter med anamnes på tidigare eller

pågående depression. Vid uppföljning har det tyvärr visat sig att rimonabant ändå i stor omfattning har förskrivits till redan deprimerade patienter. Den europeiska läkemedelsmyndigheten har därför kommit med skärpta varningar.

**Förskrivning till patienter med pågående depression och/eller som behandlas för depression är kontraindicerad.**

Man rekommenderar också **stor restriktivitet vid behandling av personer som tidigare haft självmordstankar eller depression.**



# Kakao - gudadrycken från indianerna.

Informationsläkare Kerstin Asplund

Kakaoträdet, *Theobroma cacao* kommer ursprungligen från de tropiska delarna av Amerika. Spanjorerna tog med sig kakaoböner från Mexico på 1500-talet och sedan spreds kakaodrycken i Europa under 1600-talet. Den betraktades som allmänt hälsobringande, stärkande och potenshöjande. Carl von Linné gav kakaoträdet namnet *theobroma* = gudaspis (theos = gud, broma = föda). Numera odlas kakao även i Afrika och Asien.

Kakaobönorna fermenteras, torkas, rostar och pressas till kakaomassa. Vid pressningen avskiljs kakaosmör som används till vit choklad. Ur kakaomassan framställs mörk choklad som innehåller teobromin och flavonoider i form av polyfenoler med antioxidativ effekt.



*Theobroma cacao*

Om choklad är nyttigt eller ej har varit omtvistat men på senare tid har flera undersökningar kommit som stärker tanken på kakao som välgörande ”gudaspis”.

En holländsk studie analyserade sambandet mellan intag av kakao och hjärtkärhläsa hos 470 män i åldern 65-84 år med intervjuer och kliniska undersökningar 1985, 1990 och 1995. Män som regelbundet intog kakao hade lägre blodtryck än män som inte åt eller drack kakao. Risken att dö i hjärtkärslsjukdom var halverad i den grupp som åt mest kakao (4,18 gram per dag). Detta gällde även efter korrektion för vikt, rökning, kaloriintag, motion och alkohol. Forskarna drog slutsatsen att flavonoiderna var huvudorsak till den minskade dödligheten. (1.)

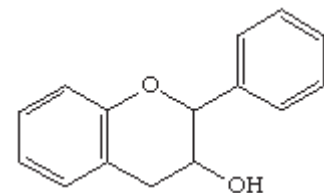
Ett par undersökningar har också visat korttidseffekter på blodtryck och endotelfunktion efter intag av relativt stora doser kakao. I en liten dubbelblind crossoverstudie fick personer med lätt förhöjt systoliskt blodtryck under två veckor antingen 100g mörk choklad innehållande 500 mg polyfenoler och

480 kcal dagligen eller 90 gram vit choklad utan polyfenoler men också innehållande 480 kcal. Den mörka chokladen gav en liten men signifikant blodtryckssänkning jämfört med den vita. (2.)

I en annan studie mätte man akut inverkan av choklad hos 20 medicinfria rökande män som randomiserades till att äta antingen 40 g mörk choklad eller 40 g vit choklad. Med ultraljud mätte man flödesmedierad dilatation i a. brachialis två timmar efter chokladintaget. Mörk choklad gav en signifikant förbättrad endotelfunktion under åtta timmar och dessutom ökad nivå av antioxidanter i blodet och minskad trombocytaktivitet. Vit choklad påverkade ingen av dessa parametrar (3.)

I en studie slumpades 26 personer med minst en kardiovaskulär riskfaktor till att dricka 100 ml kakaodryck med antingen hög eller låg halt av flavonoider (speciellt flavan-3-ol). Efter två timmar mättes kväveoxid och flödesmedierad dilatation. Resultaten var otvetydiga: en enda dos av kakao innehållande

flavan-3-ol gav ökad bioaktivitet av kväveoxid och signifikant förbättrad endotelfunktion. (4.)



flavan-3-ol

Nåväl - kakao i stora doser är alltså nyttigt för hjärta och kärl men att rekommendera personer som kanske redan har en övervikt att lägga till en chokladkaka per dag i kosten kan kanske visa sig problematiskt i längden. Tauber och medarbetare ville därför se vad låga doser av polyfenolrik kakao kunde ha för effekt vid längre tids intag. Under 2005 och 2006 genomfördes därför en liten men mycket välgjord studie i Duisburg i Tyskland. 44 personer mellan 56 och 73 år med s.k. prehypertoni (130/85-139/89) eller lindrig hypertoni (140/90 - 160/100) utan andra risk-

faktorer deltog. Efter en kakaofri period på sju dagar slumpades deltagarna till att under 18 veckor dagligen två timmar efter kvällsmaten inta antingen 6,3 gram mörk choklad (innehållande 3,1 gram kakao, 30 mg polyfenoler och 30 kcal) eller lika stor mängd polyfenolfri vit choklad.

En mycket stor mängd parametrar kontrollerades sedan efter 6, 12 och 18 veckors behandling. Resultaten presenterades i en JAMA-artikel 4 juli 2007. (5.)

Såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck sjönk signifikant i gruppen som fått mörk choklad. Systoliskt tryck hade sjunkit 2,9 mm och diastoliskt 1,9 mm jämfört med baslinjen efter 18 veckor. Dessutom ökade halten av cirkulerande vasodilaterande S-nitrosogluthathione. Hos gruppen som fått vit choklad kunde inga förändringar uppmätas. Kroppsvikt, lipider och glukos var opåverkade i båda grupperna.

Författarna drar slutsatsen att ett dagligt intag av en liten mängd mörk choklad ger minskning av systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att orsaka viktökning eller andra biverkningar. Minskningen är liten men torde i ett



Mörk choklad

befolkningsperspektiv ändå vara kliniskt betydelsefull. Den är i samma storleksordning som man kan förvänta sig vid de vanliga kostråd som brukar ges till personer med hjärtkärlsjukdom. Mekanismen bakom förefaller vara en ökning av produktionen av nyttigt kväveoxid i kärlendotelet.

Intressanta vetenskapliga fakta! Praktisk slutsats av detta kan vara att man utan olägenheter kan rekommendera en liten bit mörk choklad med hög halt av kakao regelbundet till såväl patienter som vänner och bekanta. Det verkar vara nyttigt - en riktig "gudaspis".

Och så är det ju så gott!!

Källor:

1. Buijisse B, Feskens EJ, Kok FJ, et al. Cocoa Intake, Blood Pressure, and Cardiovascular Mortality: the Zutphen Elderly Study. Arch intern med. 2006; 166:411-417.
2. Taubert D, Berkels R. Chocolate and Blood Pressure in Elderly Individuals With Isolated Systolic Hypertension. JAMA 2003; 290 (Research Letters).
3. Herman F, et al: Dark chocolate improves endothelial and platelet function. Heart 2006; 92:119-20.
4. Heiss C, Schewe T, Kelm M. Vascular Effects of Cocoa Rich in Flavan-3-ols. JAMA 2003; 290 (Research Letters).
5. Taubert D, Roesen R, Lehman C, et al. Effects of Low Habitual Cocoa Intake on Blood Pressure and Bioactive Nitric Oxide. JAMA 2007; 298:49-60.

## Ökar PPI risken för magsjuka?

Anna Sandqvist, Apotekare ELINOR Umeå

Rune Dahlqvist, Överläkare, professor, Läkemedelscentrum, NUS

Ventrikelns tjocka mukosa är rikligt försedd med celler som producerar magsaft; parietalceller som bildar saltsyra och intrinsic factor, zymogenceller som producerar pepsinogen samt bågarceller som producerar mucus. Magsaften hjälper till med matsmältningen och är en viktig barriär mot mikroorganismer. Magsaftens pH är normalt 0,8 och det motsvarar en vätejonkoncentration som är 3 miljoner gånger större än vätejonkoncentra-

tionen i blod och vävnad. Den del av parietalcellen som tillverkar saltsyra kallas protonpump och där bildas saltsyra genom aktivt transport av vätejoner ut i maglumen.

Protonpumpen regleras av acetylkolin, gastrin, histamin samt prostaglandin E2 och I2. PPI (protonpumpshämmare) är en läkemedelsgrupp som hämmar saltsyraproduktionen genom att verka på parietalcellerna. De hämmar H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>

- ATPas irreversibelt i det sista ledet i produktionen av saltsyra.

Hämningen är dosberoende och påverkar såväl basal som stimulerad syrasekretion. PPI minskar den dagliga produktionen av saltsyra med 80-95% och därmed minskad aciditet i ventrikeln. Vid pH under 4 har magsyran en kraftigt baktericid effekt och dödar bakterier inom 15 minuter. När pH stiger över 4 minskar magsäckens

baktericida effekt. Allt som ökar pH i magen kan alltså leda till bakterie-tillväxt, även PPI och andra syrahämmande medel. Men även gastro-intestinala infektioner i sig har setts minska syrasekretionen hos människa, vilket kan göra att det är svårbedömt. Många bakterier som orsakar gastro-intestinala infektioner har också utvecklat en tolerans mot magsyran, vilket gör att de inte är lika känsliga för den sura miljön. T ex *Helicobacter pylori* som producerar urea för att skydda sig mot den sura miljön i magen. Närvaron av bakterier i magen har även associerats med en ökad risk för pneumoni. Patienter som undergår intensivvård med respirator löper ökad risk för magsår och får då PPI profylaktiskt. Flertalet studier har visat att denna läkemedelsinducerade syrasänkning gör denna patientgrupp mer mottaglig för respiratoriska infektioner. I en placebokontrollerad studie sågs en ökad tillväxt av bakterier i duodenum med 56% hos patienter som fick 20-40 mg omeprazol dagligen i 4-8 veckor. I placebogruppen var det ingen ökning. I en annan studie av 40 patienter mättes magsyrans pH innan och under pantoprazolbehandling. Medelvärde på magsyrans pH var innan behandlingens start 1,7 (SD +/- 0,53) och efter 4 veckors behandling 5,2 (SD +/- 2,26). Flertalet mikroorganismer hittades i

magsyran efter fyra veckors behandling, främst *S. aureus*, *E. coli* och *Candida albicans*. I en retrospektiv studie sågs att patienter behandlade med PPI eller syrahämmande medel hade en 3 gånger större risk att utveckla bakteriell diarré än de som fick placebo.

#### Bakteriella infektioner:

*Campylobacter jejuni/coli* överlever inte pH <4,0. I en fall-kontrollstudie av 211 patienter med campylobacter sågs en 10 gånger högre risk för infektionen hos patienterna som behandlades med omeprazol jämfört med placebo. *Clostridium difficile* har i stora epidemiologiska studier visats 2-3 gånger vanligare hos patienter behandlade med PPI. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* överlever inte pH <2,0 men kliniska data är mer begränsade.

**Pneumoni:** Det föreligger en ökad risk för samhällsförvärd pneumoni vid behandling med PPI. I en fall-kontrollstudie identifierades 7624 patienter med samhällsförvärd pneumoni och där sågs en ökad risk (OR 1,5, 95% CI 1,3-1,7) efter behandling med PPI. I en prospektiv studie med 186 barn som behandlades med PPI och H2-antagonister sågs en signifikant ökad risk (OR: 6,39, 95% CI: 1,38-29,70) att drabbas av pneumoni

jämfört med barn som inte behandlas med PPI.

#### Virala infektioner:

Det finns endast några få studier som har fokuserat på risken för virala infektioner under behandling med PPI. Man har sett att rotavirus inaktiveras snabbt vid pH <2, men att de kan leva och dela sig i pH 4. Hos patienter som behandlas med syrahämmare har man detekterat influensavirus typ B, men den kliniska signifikansen är inte studerad.

Läkemedelsföretagen som tillverkar PPI har också insett den ökade risken för gastrointestinala infektioner och i deras produktresuméer står följande varningstext:

”Syrahämning med PPI eller andra syrahämmande medel ökar antalet bakterier som normalt finns i mag- och tarmkanalen, vilket kan leda till ökad risk för gastrointestinala infektioner såsom *Salmonella* och *Campylobacter*”.

#### Sammanfattning:

PPI ökar magsyrans pH vilket leder till att magens baktericida effekt minskar. Risken att få campylobacter, clostridium difficile, pneumoni och salmonella ökar.

## Lyrica (pregabalin) vid neuropatisk smärta

Tom Mjörndal, docent, överläkare, Klinisk farmakologi, NUS  
Rune Dahlqvist ordförande Läkemedelskommittén, Västerbotten

#### Farmakologi

Lyrica innehåller den aktiva substansen pregabalin som är en strukturell analog till transmittorsubstansen gammaaminosmörtsyra (GABA). Pregabalin har mycket stora likheter med gabapentin. Pregabalin metaboliseras

endast till 1-2% och huvuddelen utsöndras oförändrat i urinen. Det är därför osannolikt att några farmakokinetiska interaktioner av klinisk betydelse skulle kunna uppkomma. Pregabalin är godkänt för behandling av neuropatisk smärta, som tilläggs-

behandling vid partiella epileptiska anfall och vid generaliserat ångestsyndrom, men de båda senare indikationerna avhandlas inte här.

#### Kliniska prövningar

Pregabalin har använts för behandling av perifer neuropatisk smärta i nio

placebokontrollerade studier med behandlingstider upp till 13 veckor. Studierna har oftast en titreringsperiod på 1-2 veckor följt av en period med fix dosering under 4-12 veckor. Dagsdosen pregabalin varierade från 75 till 600 mg. Den primära effektvariabeln var patienternas dagliga skattning av smärta enligt en elvgradig smärtskala där 0 motsvarar smärtfrihet och 11 värsta möjliga smärta. Utöver självskattningen av smärta användes andra frågeformulär, om smärta, allmäntillstånd och livskvalitet.

Smärtlindrande verkan sågs i allmänhet inom en vecka och kvarstod under hela behandlingsperioden. Vid dygnsdos 300 mg minskade smärtpoängen mellan 0,18 och 1,57 poäng och vid dosen 600 mg mellan 0,64 och 2,02 poäng. Vid dosen 75 mg sågs ingen signifikant smärtreduktion. Effekten var större vid postherpetisk smärta än vid smärtsam diabetesneuropati och den var också större hos de patienter som fick somnolens som biverkan. Andelen patienter med god eller mycket god smärtlindrande effekt var över olika studier 12-39% med placebo mot 37-69 % med pregabalin, 300-600 mg per dag.

### Biverkningar

Somnolens var en vanligt förekommande biverkan och noterades hos 48% av de pregabalinbehandlade och hos 16% hos de placebobehandlade patienterna. Yrsel, muntorrhet, förstopning, dimsyn, diplopi, ataxi, koordinationssvårigheter och parestesier är andra vanliga eller tämligen vanliga biverkningar.

### Pregabalin vs andra läkemedel?

Hur står sig pregabalin jämfört med andra medel som används vid behandling av neuropatisk smärta? I en nyligen publicerad sammanställning i tidskriften *Neurology* av 105 jämförande studier utvärderades olika läkemedel som använts för behandling av olika slag av perifer neuropatisk smärta.

Man anger NNT (numbers needed to treat) och i vissa fall också NNH (numbers needed to harm, d.v.s. att så allvarlig biverkan inträffat att patienten utgått ur studien) för olika läkemedel. Bäst behandlingsresultat sågs för tricykliska antidepressiva där NNT var 2-3 och NNH var 14,7 (95% CI 10,2-25,2).

Nästan lika bra behandlingsresultat sågs för morfin med NNT 2,5 (1,9-3,4) följt av oxykodon med NNT 2,6 (1,9-4,1) och tramadol med NNT 3,9 (2,7-6,7). NNH för alla undersökta opioider var 9,0 (6,0-17,5). Antiepileptika, inklusive gabapentin och pregabalin, hade NNT omkring 4. Pregabalin hade NNH 11,7 (8,3-19,9) medan NNH för gabapentin var klart högre, 26,1 (14,1-170). NNT för SSRI var omkring 7 och praktiskt taget ingen risk att patienten avbröt studien.

### Sammanfattning

Lyrica (pregabalin) är ett nytt alternativ vid behandling av neuropatisk smärta. Vid behandling av smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi bedöms pregabalin effektmässigt jämförbar med gabapentin, men är väsentligt dyrare än generiskt gabapentin. Läkemedelskommittén bedömer det därför helt klart att generiskt gabapentin ska väljas framför pregabalin vid denna indikation. Pregabalin synes vara mindre effektivt än tricykliska antidepressiva och opioider, men tolereras bättre än dessa medel.

## Sömnmedlen ifrågasatta

*Fritt efter originalartikel i Recept på behandling, nr 6, 2006 från Uppsala läns läkemedelskommitté*

**Sömnmedel är vanligt och förekommer hos 10 - 20 procent av befolkningen över 55 år. Sömnproblemen medför minskad livskvalitet och ökad vårdkonsumtion. Försäljningen av sömnläkemedel i Jämtlands län till personer över 80 år räcker för behandling med en daglig dos till 23 % av åldersgruppen**

### Effekter och bieffekter

Senaste årens forskning och studier ger en annan bild av dessa läkemedels effektivitet och biverkningar. En meta-analys i *BMJ* 2005 på kortverkande bensodiazepiner och bensodiazepin-

besläktade medel som zolpidem (Stilnoct) och zopiklon (Imovane) och zalepon (Sonata) till äldre (genomsnitt i studierna 70 - 75 år) visade en svag effekt med 25 minuters längre sovtid jämfört med placebo och cirka ett upp-

vaknande mindre varannan natt.

Sömnkvaliteten förbättrades något, en av 13 försökspersoner rapporterade någon form av kvalitetsförbättring.

Biverkningar var betydligt vanligare än vad man i allmänhet noterar i klinisk praxis. En av sex behandlade får biverkningar. Vanliga biverkningar var dagtrötthet, huvudvärk, mardrömmar, yrsel och balanssvårigheter samt kognitiva

biverkningar som minnessvårigheter. Biverkningarna var 3 - 5 gånger vanligare med aktiv behandling jämfört med placebo.

Man fann ingen skillnad mellan konventionella bensodiazepiner och de nyare preparaten. Alla studierna var korta och pågick endast några veckor. Långtidsstudier saknas för de aktuella preparaten och de har också endast indikation för korttidsbehandling. Det finns studier som pekar mot att verkan av sömnläkemedel avtar med tiden och att åldern samvarierar positivt med minskad effekt och ökade biverkningar.

#### **KBT bättre än sömnmedel**

Resultaten från BMJ:s metaanalys får stöd i flera andra studier publicerade de senaste 2 - 3 åren. Ofta har man jämfört kognitiv beteendeterapi (KBT) med farmakologisk behandling, i vissa fall har även en placebogrupp ingått.

I allmänhet visar KBT lika bra eller bättre sömnpåverkan som farmakologisk behandling under de första veckorna, men genomgående ger KBT till skillnad mot farmakologisk behandling bestående effekt under minst 8 - 12 månader.

KBT omfattar inte några svåråtkomliga metoder men i praktiken behöver nog de flesta patienter ganska handfast hjälp för att genomföra den. Terapin består bland annat av råd om sömnhygien, sömnrestriktion som att undvika sängen om man är vaken, stimuluskontroll som att undvika aktiviteter i sängen eller sovrummet utöver sömn.

I KBT-behandlingen ingår också att identifiera orealistiska eller felaktiga tankar om hur eller hur mycket man kan sova. Det finns studier om internetbaserad KBT-hjälp som visar att KBT även i sådan form medför förbättrad sömn.

En för svenska förhållanden intressant studie från Bergen i Norge redovisa-

des i JAMA 2006. Studien omfattar endast 46 personer (medelålder 61 år) men är välgjord. Den pågick under 6 veckor till skillnad mot tidigare studier som vanligen omfattar högst 4 veckor. Även i denna studie har man jämfört KBT med sömnmedel (zopiklon) hos personer med i genomsnitt 14 års sömnproblem.

KBT gav signifikant bättre sömn och mindre vakentid efter 6 veckor än zopiklon och placebo. Zopiklon skiljde sig ej signifikant från placebo.

Skillnaderna blev mer uttalade vid uppföljning efter 6 månader. KBT medförde även bättre sömn mätt med EEG 25 % i zopiklongruppen drabbades av biverkningar som dagtrötthet och huvudvärk, i placebogruppen fick 8 % biverkningar. Inga biverkningar registrerades i KBT-gruppen. 19% av personerna i zopiklongruppen avbröt studien före 6 månader på grund av biverkningar.

#### **Utsättning och icke-farmakologisk behandling**

I flera av studierna har man försökt sätta ut sömnmedlen och det har gått förvånansvärt bra. Studiepersonerna hade i allmänhet använt sömnmedel dagligen under 15 - 10 år. Med hjälp av ett nedtrappningsschema och KBT under 8 veckor var 70 % medicin fria vid 12 månader och 80% hade minskat användningen minst 50% (Canadian Medical Association CMAJ 2003)

I de ovan relaterade studierna har man studerat äldre personer men medelåldern har varit relativt låg, 55 - 75 år.

Mycket talar för att effekterna är lägre och framför allt biverkningarna högre av sömnläkemedlen till personer över 70 - 80 år. Yrsel, balanssvårigheter och dagtrötthet är vanligt hos dessa och kan bero på eventuell behandling med sömnläkemedel.

Det tycks gå bra att sätta ut läkemedlen med nedtrappning under 8 veckor

tillsammans med viss uppföljning till läkare eller sköterska eller per telefon. Se även FAS UT.

Råd om sömnhygien etc höjer chanserna till det dubbla att lyckas med utsättningen. Belöningen till patienterna är bättre sömnkvalitet och färre biverkningar.

Den icke-farmakologiska behandling som gavs i studierna omfattar råd om sömnhygien, sömnrestriktion, stimuluskontroll kognitiv terapi och avslappningsteknik.

Råden är i sig ganska enkla och rättframma och torde i stort sett kunna förmedlas och följas upp av ordinarie vårdpersonal. Avgörande för att nå resultat är tid för information och uppföljning, något som vården ofta saknar resurser till.

#### **Icke farmakologisk behandling vid sömnstörningar:**

- Regelbunden rytm, stig upp och gå till sängs samma tid varje dag, även på helger
- Undvik sömnperioder under dagen
- Undvik koffeinhaltiga drycker och alkohol
- Undvik tung måltid på kvällen, men undvik också att somna hungrig
- Se över sov miljön: mörkt, tyst och lagom svalt i rummet. Använd en bra säng.
- Lär en avslappningsteknik att använda vid insomning och eventuella uppvaknanden.