



## Läkemedelskommitténs ledamöter 2008

### Läkare länssjukvård:

Lisbet Gibson, Medicinkliniken  
Bengt Sandhammar Kirurgkliniken  
Christina Wiberg, Reumaenheten  
Robert Öhman, Psykiatriska kliniken

### Läkare primärvård:

Kerstin Asplund, Läkemedelskommittén  
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>	Mattias Schindele anestesi Peter Åhlund, IVA
<b>Hjärta-kärl</b>	Thomas Mooe, med Bo Friberg, med Jan Håkansson HC Krokum
<b>Hud</b>	Arne Pettersson, hud
<b>Gyn</b>	Mats Hultman, gyn Cecilia Högberg, 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, FoU-enheten
<b>Psyke</b>	Robert Öhman, psyk Sven Sundin, HC Lit
<b>Lungor och allergi</b>	Maria Håkansson, lung Måns Laudon, HC Krokum Anna Sandin, Barnallergolog
<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>	Bo Friberg, medicinklin 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:**

<b>Coozar och Atacand - bara ibland! .....</b>	<b>14</b>
Nya förmånsregler för hypertoni-läkemedel. <i>Informationsläkare Kerstin Asplund</i>	
<b>Biverkningsrapporteringen i Jämtland 2007 .....</b>	<b>15</b>
Årsrapport från regionalt biverkningscentrum, Avdelningen för klinisk farmakologi Läkemedelscentrum, Norrlands Universitets sjukhus, Umeå <i>Martin Bäckström, Specialistsjuksköterska/handläggare</i>	
<b>Nya studier om riskfaktorer för hjärtkärlsjukdomar .....</b>	<b>16</b>
<i>Jan Håkansson, distriktsläkare Krokoms HC, medlem i expertgruppen för hjärtkärlsjukdomar</i>	
<b>SBU kommenterar .....</b>	<b>18</b>
<i>Informationsläkare Kerstin Asplund</i>	
<b>"Mina sparade recept på Apoteket" .....</b>	<b>19</b>
<i>Per Magnusson, distriktsläkare Järpens hälsocentral, ordförande i läkemedelskommittén</i>	
<b>Hur farliga är COX-hämmare? .....</b>	<b>20</b>
<i>Per Magnusson, distriktsläkare Järpens hälsocentral, ordförande i läkemedelskommittén</i>	
<b>Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppenvård .....</b>	<b>22</b>
<i>Distriktsläkare Gunnar Nilsson, Hälsocentralen Myrviken</i>	
<b>Om solbad .....</b>	<b>23</b>
<i>Saxat ur Henrik Bergs läkarebok 1918</i>	

# Coozar och Atacand - bara ibland!

## Nya förmånsregler för hypertoni-läkemedel.

Informationsläkare Kerstin Asplund

**Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) har uppdrag att med utgångspunkt från klassiska prioriteringsriktlinjer pröva om ett läkemedel skall omfattas av subvention från samhället eller inte. Man gör därför en systematisk genomgång av läkemedelssortimentet sjukdomsområde efter sjukdomsområde. Nu är granskningen av läkemedel mot högt blodtryck klar och LFN:s slutrapport kom i februari 2008.**

Högt blodtryck ökar risken för slaganfall och hjärtsvikt. Dessa sjukdomar ger förutom stort lidande även stora kostnader för samhället. Nyttan av behandling mot högt blodtryck är minskning av framförallt slaganfall men även hjärtinfarkt och hjärtsvikt.

Behandling med läkemedel mot högt blodtryck är mycket vanlig. Försäljningen av blodtryckssänkande läkemedel uppgick förra året till 250 miljoner kronor inom läkemedelsförmånen. Angiotensinreceptorblockerarna (ARB) stod för 40% av försäljningsvärdet.

Det finns behov av viss sortimentsbredd. Många patienter behöver mer än ett läkemedel för att nå sitt målblodtryck. Det kan också vara individuella skillnader i effekt och tolerans mellan olika patienter. Generellt är effekt och biverkningar av de olika läkemedlen för behandling av högt blodtryck emellertid i stort sett likvärdiga. Kostnaderna varierar däremot mycket mellan de olika läkemedelsgrupperna. Kostnadseffektivitetsanalysen har därför med tanke på effektiviteterna i stora delar bestått av prisjämförelser.

Den totala besparingspotentialen för samhället beräknas ligga på nästan 400 miljoner kronor per år utan att behandlingen blir sämre. **Minst 250 kronor per år kan frigöras om begränsningarna för användandet av ARB följs.** Dessa medel kan användas för annan angelägen vård med syfte att få ut mesta möjliga hälsa för pengarna.

Nåväl - hur blir det då?

- Tre läkemedel **försvinner helt ur förmånssystemet.** Det är kalciumflödeshämmaren Zanidip (lerkanidipin), ACE-hämmaren Inhibace inklusive Inhibace Comp (cilazapril) samt ACE-hämmarkombinationen Tarka (trandolapril + verapamil).

- Tre läkemedel **förlorar sin subvention men substanserna finns kvar** inom förmånssystemet i annan form eller som generika. Det gäller kalciumflödeshämmarna Lomir (isradipin) och Adalat Oros (nifedipin) samt ACE-hämmaren Accupro inklusive Accupro Comp (kinapril).

- **Samtliga ARB får begränsad subvention.** ARB subventioneras endast för patienter som har provat men inte kan använda ACE-hämmare på grund av biverkningar eller som tillägg till ACE-hämmare. Det är inom denna grupp som de största besparingarna kan göras.

- **Samtliga betablockerare får begränsad subvention:** vid nyinsatt behandling av högt blodtryck endast om patienten först provat andra läkemedelsklasser. Detta är inte av ekonomiska skäl utan för att markera att betablockerare numera ses som ett andrahandsmedel vid okomplicerad hypertoni. Betablockeraren labetalol (Trandate) subventioneras endast till gravida med högt blodtryck.

- **Fyra kalciumflödeshämmare får begränsad subvention:** Lomir SRO (isradipin) endast till gravida, Adalat (nifedipin) till gravida och vid Mb Raynaud, samt verapamil och diltiazem

bara om patienten inte tål kärlselektiva kalciumflödes-hämmare.

- ACE-hämmaren Monopril (fosinopril) subventioneras endast till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och vätskedrivande Torem (torasemid) endast till patienter som behöver ett loop-diuretikum men inte tål furosemid.

- **Ytterligare tre antihypertensiva medel får begränsad subvention.** Aldomet (metyldopa) endast för gravida. Physiotens (moxonidin) och Alfadil (doxazosin) subventioneras bara om patienten först provat andra läkemedelsklasser.

Besluten gäller från 1 september i år (även om de överklagas i domstol).

En del av dessa läkemedel används på andra indikationer än hypertoni, t.ex. betablockerare vid hjärtsvikt eller angina pectoris. Det är svårt att enbart utifrån forskrivningsstatistik bedöma vilka överväganden som ligger bakom val av ett visst läkemedel.

Hur kommer det här att gå? Skall vi lyckas spara 400 miljoner kronor per år till mer angelägen vård? Den största besparingen kan göras genom **betydligt mer återhållsam användning av ARB** medan en del av de övriga medlen som fått begränsad subvention redan nu har ganska liten användning. Till syvende och sist kommer det an på oss forskrivare att vi är noggranna med att följa givna rekommendationer för att vi alla skall få **mer hälsa för pengarna.**

Källor:

En genomgång av läkemedel som sänker blodtrycket. Läkemedelsförmånsnämnden 2008. [www.lfn.se](http://www.lfn.se)

Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. SBU-rapport nr 170 (2004) med uppdatering 2007. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

# Biverkningsrapporteringen i Jämtland 2007

Årsrapport från regionalt biverkningscentrum, Avdelningen för klinisk farmakologi  
Läkemedelscentrum

Norrlands Universitets sjukhus, Umeå

## Biverkningsrapporteringen i norra sjukvårdsregionen 2007

Spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar är ett billigt och välfungerande sätt att upptäcka oväntade och ovanliga reaktioner inte minst av nya läkemedel. Biverkningsrapportering kan också utgöra en metod för kvalitets-säkring inom hälso- och sjukvården och fick för ett par år sedan status som kvalitetsindikator för förskrivning av läkemedel. Det är således angeläget att man rapporterar in *misstänkta* biverkningar och särskilt för nya och allvarliga reaktioner.

Antalet rapporter från den norra regionen är i stort oförändrat jämfört med föregående år till antalet per 100 000 invånare bortsett från Västernorrland som har en liten ökning. Det län som rapporterade flest biverkningar under 2007 räknat per 100 000 invånare var Västerbottens län trots att det där skett en liten nedgång i antalet rapporter (figur 1). Andelen av rapporter från öppenvården respektive slutna vård varierar inte i någon större utsträckning mellan länen.

Noterbart är att den täthet som norra regionen har haft i en lång rad av år som den region i Sverige där rapportering varit högst räknat per invånare tyvärr har förlorats. Skälen till detta är säkert flera och någon enskild faktor är svår att sätta fingret på.

Fortfarande är det nog så att det på de flesta sjukvårdsinrättningar råder en mycket ansträngd situation där överbeläggningar och hög arbetsbelastning är mera regel än undantag. Detta torde i sin tur leda till att man ibland prioriterar andra arbetsuppgifter än att skriva rapporter om *misstänkta* läkemedelsbiverkningar. Det kan dock inte helt uteslutas att en feltolkning av gällande regler för rapportering finns.

I de fall där man *misstänker* att en läkemedelsbiverkning har varit den direkta eller en bidragande orsak till en inläggning på sjukhus kan med fördel rapportera genom att skicka in en kopia på den aktuella epikrisen. Dock viktigt att det klart framgår i ett sånt material vilken misstänkt/a biverkningar som det rör sig om och vilket/vilka läkemedel som misstänks.

## Biverkningsrapporteringen från Jämtlands län 2007

Antalet rapporter från Jämtland var oförändrat jämfört med föregående år, 44 rapporter per 100 000 invånare (figur 1). Andelen rapporter från primärvården var 63 % och jämförbart med de övriga länen i regionen. De flesta rapporterna inkom från barnkliniken och medicinkliniken i Östersund, sex respektive fem rapporter.

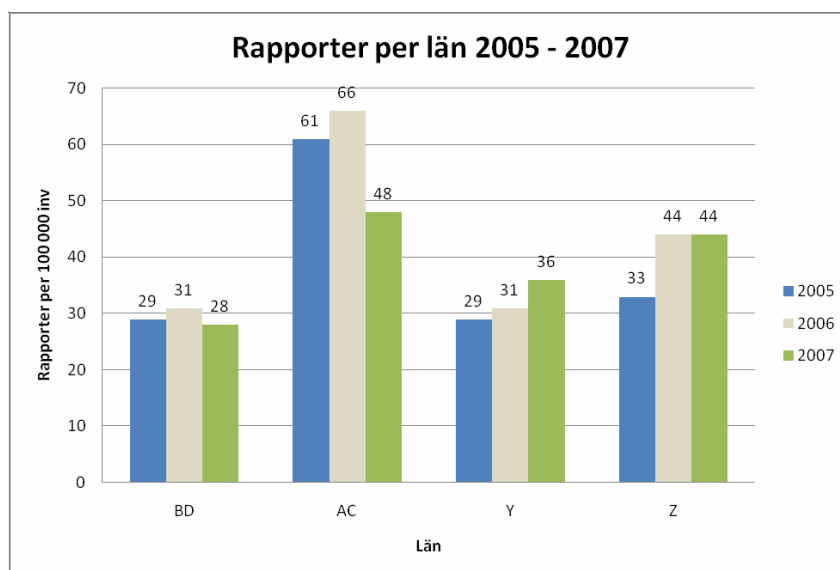
## Två exempel på läkemedelsbiverkningar rapporterade från Jämtland 2007

*En äldre man med divertikulit och som med anledning av detta inledde behandling med Ciprofloxacin 500 mg x 2 i maj -07. Efter 3 dagars behandling debut av smärta från vader och akillessenan som kvarstod. I mitten av juli kontaktade patienten sin läkare per brev och omtalade att han fortfarande hade smärta, svullnad och besvär i vänster hälsena när han gick.*

I FASS är tendinit är nämnt som en mycket sällsynt biverkning.

I det svenska biverkningsregistret återfanns ett 50 fall av tendinit och 20 talet fall med senruptur. I WHO:s databas för biverkningsregistrering kunde nästan 700 fall med tendinit/senruptur identifieras.

Figur 1



Således en biverkning som rapporterats i stor omfattning tidigare. Sambandet bedömdes som sannolikt

*En patient som fick Nasonex nässpray 50ug/dos 1 vb (mometason) mot allergisk rhinit och påbörjade denna behandling i slutet av juli 2006. Behandlingen med mometason hade god effekt på patientens besvär men hon upptäckte, troligen i oktober 2006, att hennes luktsinne hade försämrats. Hon kände allmänt mindre lukter/dofter och lukten av exempelvis svartvinbär, rödvin var helt borta.*

I FASS texten nämns att förändringar i smak och lukt har rapporterats i mycket sällsynta fall.

I det svenska biverkningsregistret återfanns endast en tidigare rapport om anosmi i samband med mometason behandling. I WHO:s databas för biverkningsregistrering återfanns 28 rapporter om anosmi och mometason behandling. Trots den sparsamma rapporteringen i Sverige sedan tidigare så bedömdes sambandet som möjligt.

Främst med tanke på att det finns nämnt i FASS texten, sambandet i tid i det aktuella fallet och rapporterna i WHO:s databas.

Martin Bäckström  
Specialistsjuksköterska/handläggare  
Regionalt biverkningscentrum  
Läkemedelscentrum  
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

## Nya studier om riskfaktorer för hjärtkärlsjukdomar

*Jan Håkansson, distriktsläkare Krokoms HC, medlem i expertgruppen för hjärtkärlsjukdomar*

**Flera studier om behandling av högt blodtryck och blodfettsrubbnings, som kan få betydelse för utformningen av framtida riktlinjer presenterades vid American College of Cardiology (ACC) kongress i månadsskiftet mars-april 2008. Några av dem publicerades samtidigt i New England Journal of Medicine, men för några dröjer publiceringen.**

### **HYVET(1)**

Om behandling av högt blodtryck hos de äldsta medborgarna är meningsfullt har varit oklart. De flesta välgjorda blodtrycksstudierna har haft en övre åldersgräns kring 70-80 år, någon enstaka har sträckt sig till 85 år. Meta-analyser av äldre personer som deltagit i hypertoni studier har varit motsägelsefulla och antytt att risken för totalmortalitet kunde vara ökad om än kardiovaskulära händelser minskat med

blodtryckssänkande behandling. (2). Samtidigt är det väl känt att sambandet mellan högt blodtryck och risken för allvarlig hjärtkärlsjukdom ökar med åldern, liksom att riskerna med de flesta andra sjukdomar och läkemedelsbiverkningar ökar med åldern. Eftersom i de privilegierade delarna av världen finns allt fler vitala äldre är det en angelägen uppgift att undersöka om blodtryckssänkande behandling gör mer nytta än skada hos äldre. I HYVET

randomiserades personer utan känd hjärtkärlsjukdom eller demens över 80 år med systoliskt blodtryck över 160 till behandling med placebo eller med indapamid (ett tiazidliknande diuretikum) eventuellt med tillägg av ACE-hämmaren perindopril. Målblodtrycket sattes till under 150/80 mm Hg. Undersökningen avbröts i förtid efter mindre än 2 år pga en signifikant minskad risk för totalmortalitet bland de aktivt behandlade. De hade också kraf-



tigt minskad risk för hjärtsvikt och gräns-signifikant minskad risk för stroke.

**Kommentar:** I övrigt friska personer över 80 år med måttligt förhöjt blodtryck bör erbjudas blodtryckssänkande behandling, gärna med en tiazid, ACE-hämmare eller kombination av dessa. Resultaten kan inte automatiskt överföras till äldre med andra svåra sjukdomar.

### **ONTARGET(3)**

Den första stora studien som jämför behandling med en ACE-hämmare (ramipril 10 mg), en angiotensinblockerare (telmisartan (Micardis) 80 mg) samt en kombination av dessa till högriskpatienter för hjärtkärlsjukdom (tidigare manifestation av hjärtkärlsjukdom eller diabetes) men utan hjärtsvikt. I sammanfattning visade studien att allvarliga kliniska hjärtkärlhändelser inträffade i lika stor omfattning i alla tre grupperna. Biverkningsproblematiken var störst i gruppen som fick båda läkemedlen (försämrad njurfunktion, hypotension och diarré) men likartad i ramiprilgruppen (mer hosta) och telmisartangruppen (mer hypotensiva symptom).

**Kommentar:** Tillsammans med en tidigare metaanalys (4) talar dokumentationen för att effekten av ACE-hämmare och ARB är likvärdiga. Eftersom pris-skillnaden mellan ACE-hämmare och ARB är så stor bör ARB användas endast om det finns indikation för blockad av renin-angiotensin-systemet (främst hjärtsvikt och diabetesnefropati) och ACE-hämmare inte kan tolereras. Kombinationsbehandling med ACE-hämmare och ARB är motiverad endast vid speciella indikationer.

### **ACCOMPLISH(5)**

Denna studie är ännu inte publicerad utan endast presenterad med sitt huvudresultat. Två olika fasta kombinationer för högt blodtryck jämfördes, ACE-hämmare+ kalciumantagonist (benazepril + amlodipin) och ACE-hämmare + tiazid (benazepril + hydroklortiazid) till personer med systoliskt blodtryck över 160 mm Hg

eller pågående hypertoni-behandling samt känd hjärtkärlsjukdom, diabetes eller organskada. De preliminära resultaten visar att kombinationen ACE-hämmare + kalciumantagonist hade bättre effekt på allvarliga hjärtkärlhändelser. Relativ risk 0,80 (95%CI 0,72,0,90, p=0,002).

**Kommentar:** ACE-hämmare+kalciumantagonist stärker sin ställning som lämplig kombination till personer som behöver mer än ett läkemedel för sitt blodtryck. Båda läkemedelsgrupperna finns i dag till låg kostnad som generika, t ex enalapril eller ramipril resp amlodipin. Kommentaren är preliminär i väntan på fullständig redovisning av studieresultaten.

### **ENHANCE(6)**

Studien genomfördes med personer med familjär hyperkolesterolemi och jämförde om 10 mg ezetimib (Ezetrol) eller placebo som tillägg till simvastatin 80 mg kunde förhindra utvecklingen av ateroskleros mätt som tjockleken av intima-mediaskikten i kärlväggen. Efter 2 års behandling kunde ingen bättre effekt ses för de ezetimibbehandlade, det var snarare en tendens till motsatsen (ej signifikant) trots att de ezetimibbehandlade fick en kraftigare sänkning av total kolesterol och LDL-kolesterol. Studien var inte dimensionerad för att få effekt på hårda endpoints, men några hjärtinfarkter inträffade under studiens gång hos denna högriskgrupp och även här gick resultaten i fel riktning, dvs något fler (ej signifikant) i ezetimibgruppen.

**Kommentar:** Studien avsåg enbart en surrogatvariabel, men det är en motgång för ezetimib att effekt på det här måttet inte kunde påvisas (som man kunnat göra med flera av statinerna). Sex år efter godkännandet finns ännu inga data som talar för att ezetimib har någon gynnsam effekt. Först år 2012 beräknas en studie med kliniskt betydelsefulla utfall vara klar. Tills dokumentation finns bör ezetimib inte användas alls eller möjligen i sista hand vid svåra lipidrubbingar. ENHANCE-studien kommer troligen att bli mest ihågkommen för att offentliggörandet

av resultaten dröjde mycket längre än beräknat, där det ligger nära till hands att misstänka att de marknadsförande företagen ville vänta så länge som möjligt med de ogynnsamma resultaten för preparatet.

### **JUPITER(7)**

En studie där 20 mg rosuvastatin (Crestor) jämfördes med placebo till hjärtfriska personer med förhöjt CRP, men lågt LDL-kolesterol. Resultaten är inte publicerade utan endast huvudresultatet är presenterat. En signifikant effekt på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet till rosuvastatins fördel påvisades.

**Kommentar:** Den första studien med effekt på ”hårda endpoints” med rosuvastatin. Rosuvastatin har dock långt kvar tills dokumentationen kan jämföras med de tre väldokumenterade statinerna, simvastatin, pravastatin och atorvastatin. Kommentaren är preliminär i väntan på fullständig redovisning av studieresultaten.

### **STRADIVARIUS(8)**

I studien värderades om behandling med rimonabant (Acomplia) hade någon effekt på aterosklerosutvecklingen mätt som tjockleken på artärernas intima-media skikt (samma variabel som i ENHANCE) jämfört med placebo. Signifikant effekt kunde inte påvisas på det primära effektmåttet, däremot på ett sekundärt effektmått. I studien fick även personer med psykiatrisk problematik delta, till skillnad från tidigare rimonabantstudier. Även personer med antidepressiv behandling deltog, något som är kontraindicerat i Europa. På biverkningsvidan noteras en kraftig ökning av psykiska biverkningar.

**Kommentar:** Förhoppningen att rimonabant ska medföra minskad risk för hjärtkärlsjukdom har inte infriats. De psykiska biverkningarna är påtagliga och är den viktigaste anledningen till att rimonabant inte har godkänts för användning i USA. Studien manar till ökad restriktivitet för Acomplia med tanke på de psykiska biverkningarna.

Referenser

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
2. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-796.
3. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
4. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2007;147.
5. Jamerson KA; Avoiding Cardiovascular events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial. The first hypertension trial comparing the effects of two fixed-dose combination therapy regimens on cardiovascular events: Avoiding Cardiovascular events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH). *J Clin Hypertens*. (Greenwich) 2003;5(4 Suppl 3):29-35.
6. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-1443
7. AstraZeneca. Crestor outcomes study JUPITER closes early due to unequivocal evidence of benefit [press release]. March 31, 2008.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease. The STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1547-1560.

## SBU kommenterar

*Informationsläkare Kerstin Asplund*

### **SBU:s välkända rapporter, de gula, de vita och de alerta, har nu utökats med ytterligare en variant kallad ”SBU kommenterar”.**

Det är en ny publikationsserie som skall ge kortfattade svenska sammanfattningar av internationella systematiska kunskapsöversikter och medicinska utvärderingar. Förutom en redogörelse för utvärderingen görs också en bedömning av originalrapportens relevans för svenska förhållanden. På detta sätt kan internationella rapporter bli mer lättillgängliga för en större del av vården.

Den första rapporten som kommenteras är en Cochrane-rapport som försöker besvara frågan om kort intervention mot riskbruk av alkohol kan läggas till grund för klinisk praxis i primärvården. Den bygger på randomiserade kontrollerade studier och metaanalyser. Dessa visade sammanfattningsvis att kort alkoholrådgivning till personer med riskbruk minskade mängden konsumerad alkohol med i medeltal 41 gram per vecka.

Författarna till Cochrane-rapporten konstaterar att det finns vetenskaplig evidens för att alkoholrådgivning i primärvården resulterar i en väsentlig minskning av veckokonsumtionen av alkohol hos män med en genomsnittlig minskning med fyra standardglas per vecka jämfört med kontrollgrupper. För kvinnor är resultaten osäkrare, vilket kan bero på att antalet kvinnor i studierna var lågt. Det finns behov av studier som utvärderar alkoholrådgivning för kvinnor, yngre samt personer från kulturella minoritetsgrupper.

SBU:s kommentarer gäller metoder, patientnytta, relevans för svenska förhållanden samt ekonomiska aspekter. För många riskbrukare är ett samtal på 10 minuter tillräckligt för att få en förändring till stånd. Det gäller att fokusera på alkohol som en riskfaktor mer än att associera till missbruk och alkoholism. Det mesta talar för att kort alkoholrådgivning baserad på screening är kostnadseffektiv. Om endast en procent av

patienterna med skadlig alkoholkonsumtion ändrar sina alkoholvanor till en följd av en intervention så kommer insatsen att betala sig om patienten får maximalt fem återbesök!

Detta är alltså första rapporten i publikationsserien ”SBU kommenterar.” Den är mycket välkommen som ett led i vidare spridning av kunskap om evidensbaserad medicin. Håll utkik efter fler rapporter på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

Originalrapport:

Kaner EFS, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J et Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2.



# ”Mina sparade recept på Apoteket”

## Listan över sparade recept i Apotekets receptdatabas.

*Per Magnusson, distriktsläkare Järpens hälsocentral, ordförande i läkemedelskommittén*

Tills nu har patienten aktivt fått begära att recept ska lagras elektroniskt i apotekets receptdatabas. Automatisk lagring införs successivt i hela landet under året. Från och med den 1 april har apoteken i Jämtlands län infört att alla e-recept sparas elektroniskt under hela giltighetstiden. Om patienten motsätter sig detta måste denna aktivt begära ett pappersrecept.

En fördel med elektronisk lagring av recepten är att patienten har alla sina recept tryggt sparade på ett och samma ställe och slipper hålla reda på pappersrecepten. En fördel för Apoteket är att man slipper den kostsamma hanteringen av pappersrecepten.

Vid apoteksbesöket får patienten en utskrift från databasen, en sammanställning: ”Mina sparade recept på Apoteket”. Den innehåller giltiga recept på förskrivna läkemedel, doseringsanvisning, högkostnadsuppgifter och giltighetstid. Sammanställningen kan även skrivas ut via apotekets hemsida. För att ett (giltigt) recept ska makuleras och tas bort från listan måste patienten aktivt meddela detta till Apoteket.

**Det finns en uppenbar risk att patienten uppfattar listan ”Mina sparade recept på Apoteket” som en medicinlista som ska följas och att alla läkemedlen i listan är aktuella. Faktorer som förstärker detta är:**

- **listan kan ha ett senare utskrivningsdatum än den läkemedelslista man fått i vården**
- **man har inte fått någon samlad läkemedelslista från vården**
- **listan ”Mina sparade recept på Apoteket” ser inte ut som recept**
- **det kan vara svårt för patienten (eller dennes ombud) att vid apoteksbesök bestämma att vissa elektroniska recept ska makuleras varför de finns kvar vid senare besök på Apoteket**

Socialstyrelsens tillsynsenhet har uppmärksammat på riskerna med den nu införda automatiska lagringen av e-recept och sammanställningen ”Mina sparade recept på Apoteket”.

### Hur minskar vi riskerna?

Det pågår utvecklingsarbete för att skapa en tvåvägskommunikation mellan apotek och förskrivare men det är ovisst när den kan tas i bruk. Till dess kan vi stärka patientsäkerheten genom ett tydligt agerande vid patient-kontakter.

1. När patienten får sin lista ”Mina sparade recept på Apoteket” bör det påpekas att det inte nödvändigtvis innebär att patienten ska ta alla de läkemedlen utan att det är

listan ”Aktuella läkemedel” från sjukvården som gäller. Patienten bör uppmanas att alltid ha med sig listan ”Aktuella läkemedel” vid besök på apoteket för att köpa läkemedel liksom vid besök i vården.

2. Patienten bör uppmanas att vid vårdbesök alltid ta med alla eventuella pappersrecept och apotekets receptsammanställning ”Mina sparade recept på Apoteket”. Vårdgivaren kan då stämma av alla recept med aktuell ordination i patientens läkemedelslista och be patienten att makulera inaktuella recept vid nästa apoteksbesök.
3. För att försäkra sig om att patienten hämtar ut rätt läkemedel, med rätt dos, kan läkaren skicka nytt e-recept på ordinationsändringar. Detta kan dock vara olämpligt för läkemedel med risk för beroende, eftersom läkaren inte kan makulera tidigare recept som finns i receptdatabasen.
4. När patienten lämnar vårdbesöket bör denne få med sig uppdaterad lista ”Aktuella läkemedel” utskrivna från datajournalen som medicineringsunderlag.
5. Om ändringar görs i läkemedelsordinationerna utan att patienten är på besök kan ny utskrift av listan ”Aktuella läkemedel” sändas hem till patienten. Kopia kan i tillämpliga fall även sändas till hem-sjukvården.

## Hur farliga är COX-hämmare?

Per Magnusson, Distriktsläkare Järpens hälsocentral, Ordf i läkemedelskommittén, Jämtlands län

Efter VIOXX-skandalen har det rått viss förvirring de senaste åren kring hur farliga cyklooxygenas(COX)-hämmare egentligen är. Förutom selektiva COX-2-hämmare (coxiber) har även vanliga NSAID (icke COX-2-selektiva COX-hämmare) visat sig medföra ökad risk för tromboemboliska hjärt-kärlhändelser.

### COX-1 och COX-2

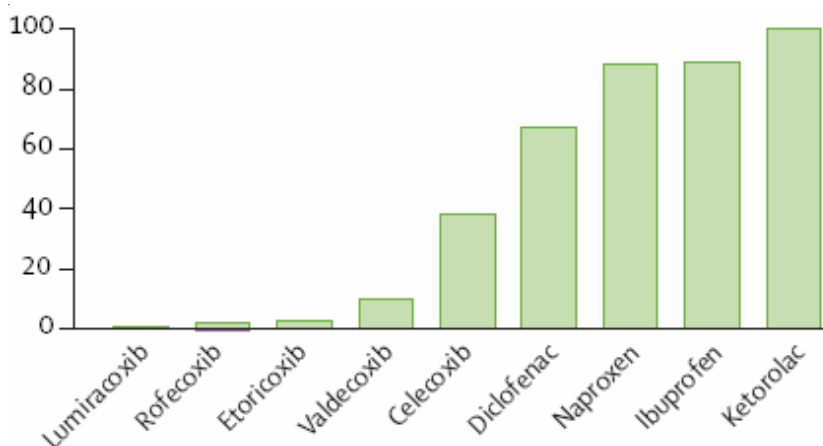
Den anti-inflammatoriska, smärtlindrande och febernedsättande effekten av COX-hämmare kommer från hämning av enzymet COX-2. Hämningen ger en minskad syntes av inflammatoriska mediatorer men även minskning av prostaglandin I-2 som har en antitrombotisk och trombocytstabiliserande effekt. Det senare kan vara en av anledningarna till den ökade tromboembolirisk som ses med COX-hämmare. Ytterligare en anledning kan vara att hämning av COX-2 medför vätskeretention och höjt blodtryck.

COX-1 finns i trombocyter där det katalyserar syntesen av tromboxan A<sub>2</sub> som behövs för att trombocyter ska kunna aggregera och bilda blodproppar. Acetylsalicylsyra (ASA) ger en irreversibel hämning av COX-1 i trombocyterna och minskar risken för blodpropp. Denna effekt avtar vid samtidig användning av traditionella NSAID, särskilt ibuprofen, pga utträngning på COX-1-enzymets bindningsplats för ASA. Teoretiskt kan alltså en COX-2 selektiv COX-hämmare (coxib) vara att föredra till patienter med samtidig lågdos ASA-behandling.

COX-1 medierar även slemhinneskyddet i magsäcken och tolvfingertarmen.

NSAID har förutom COX-2-hämmande effekt även COX-1-hämmande egenskaper vilket ger en förutsättning att minska deras risk för tromboemboliska hjärt-kärlhändelser i olika grad bero-

Många COX-hämmare hämmar även enzymet COX-1 i varierande grad (se figur)[1].



ende på olika farmakokinetik. Däremot tycks inte NSAID kunna ersätta lågdos ASA som profylax mot tromboemboliska hjärt-kärlhändelser. In vitro studier har visserligen visat att naproxen givet två gånger per dygn inhiberar trombocyttaggregationen under 24 timmar men i kliniska studier tycks naproxen snarare öka risken för hjärt-kärlhändelser.

### Risker med COX-hämmare

I december 2007 publicerade Lancet en översiktsartikel av professor Vibeke Strand vid Stanford University i Kalifornien [2]. Hon refererar till studier fram till december 2006 och gör beräkningar av risker för olika biverkningar med COX-hämmare, både traditionella NSAID och coxiber, samt hur samtidig behandling med lågdos ASA påverkar riskerna.

I nedanstående tabell sammanfattas från Lancetartikeln två av de viktigaste farorna med COX-hämmare.

	Magsår/ magsäckeblödning	Tromboembolisk hjärt- kärlhändelse
NSAID	2-4 % per år	0,55 – 2,22 % per år
Coxiber	signifikant lägre frekvens än NSAID	0,77 – 2,37 % per år (hög dos)
Placebo	-	0,29 – 0,78 % per år
Dödlighet	6-16% (vid perforerat ulcus eller blödning)[3]	8 % (vid hjärtinfarkt)

I Lancetartikeln anger professor Strand, med hänvisning till [3], att dödligheten vid inträffad gastrointestinal händelse är c:a 0,08%. Detta är dock en missuppfattning. I artikeln [3] beräknas risken att avlida av perforerat ulcus eller ulcusblödning för *samtliga som använder NSAID* minst 2 månader genom att multiplicera risken att drabbas av någon av dessa komplikationer (0,7% i kontrollerade studier) med risken att avlida (6–16%). Man kommer då till resultatet 0,042% till 0,122% (i genomsnitt 0,084%). Så dödligheten när man väl drabbats av någon av de två ovanstående farorna med COX-hämmare är i samma storleksordning.

**Men risken att drabbas av både tromboembolisk hjärt-kärlhändelse och magsår/magtarmlödning varierar starkt både mellan och inom grupperna NSAID och coxiber och med olika doser. Det går därför inte att tala om klasseffekter.**

**Samtidig behandling med ASA**

Risken för magtarmbiverkan med NSAID ökar kraftigt vid samtidig behandling med lågdos ASA. Det är 16 gånger (95% konfidensintervall: 3,98–64,46) högre risk för endoskopisk ulcus/blödning när naproxen 500 mg x 2 läggs till ASA 81 mg x 1.

Vid tillägg av en protonpumpshämmare till NSAID minskar risken för magtarmbiverkan avsevärt. I en studie där man gastroskoperade patienter blev risken för gastroduodenala ulcera lika låg med tillägg av lansoprazol 30 mg till naproxen 500 mg x 2 som av enbart celecoxib 200 mg x 1 [4]. Blödning i distala magtarmkanalen (distalt om Treitz ligament) förhindras inte av tillägg av protonpumpshämmare till NSAID men kan däremot minska vid byte till coxib.

I riktlinjer 2008 från NICE i England föreslår man att en protonpumpshämmare alltid ska läggas till vid behandling med (peroral) COX-hämmare, även till coxiber [5].

En metaanalys publicerad i augusti 2007 anger att om 1000 patienter behandlas

**Risk för tromboembolisk hjärt-kärlhändelse ( % per år med 95 % konfidensintervall):**

Rofecoxib (Vioxx) < 25 mgx1:	1,11-1,50
Rofecoxib > 25 mgx1:	1,67-2,37
Celecoxib (Celebra) < 200mgx1:	ingen riskökning
Celecoxib >200mgx1:	0,77-2,24
Ibuprofen (Brufen, Ipren.):	0,52 – 2,22
Diklofenak (Voltaren):	1,30 – 2,60
Naproxen (Pronaxen):	0,57 – 1,19
Placebo	0,29 – 0,78

**Andel med ulcus i endoskopi-studie [4]:**

Celecoxib 200 mg x 1:	10%
Celecoxib 200mgx1 + ASA 325mgx1	12%
Celecoxib 200mgx1 + ASA 81mgx1	10%
Naproxen 500mgx2+Lansoprazol 30mgx1	9 %
Naproxen 500mgx2+Lansoprazol 30mgx1 + ASA 325mgx1	18%
Naproxen 500mgx2+Lansoprazol 30mgx1 + ASA 81mgx1	8%

med celecoxib i stället för NSAID i ett år minskar antalet övre gastrointestinala komplikationer med 12 och antalet fatala eller icke fatala stroke och hjärtinfarkter med 2 [6]. I denna metaanalys har dock alla NSAID slagits ihop vid jämförelsen. Skillnaden i tromboemboliska hjärt-kärlhändelser blir sannolikt mindre vid en jämförelse med enbart naproxen.

**Sammanfattning**

Vid val av COX-hämmare bör man väga in patientens risk att drabbas av mag-

sår/magtarmlödning respektive tromboembolisk hjärtkärlhändelse. Samtidig behandling med lågdos ASA medför både ökad blödningsrisk och risk för interaktion på ASAs bindningsplats på enzymet COX-1.

Våra kunskaper om COX-hämmare är ännu ofullständiga. Men utifrån de här refererade studierna och riktlinjerna kan man kanske tills vidare föreslå följande strategi vid behandling med COX-hämmare:

	Utan ASA	Samtidig lågdos ASA-behandling
Ingen ökad risk	Naproxen	Celecoxib högst 200 mg per dygn eventuellt + omeprazol 20 mg x 1
Ökad risk för magsår/magtarmlödning	Naproxen + omeprazol 20 mg x 1 eller celecoxib högst 200 mg per dygn + omeprazol 20 mgx1	Celecoxib högst 200 mg per dygn + omeprazol 20 mg x 1 [7]
Ökad risk för tromboembolisk hjärtkärlhändelse	Naproxen	Celecoxib högst 200 mg per dygn eventuellt + omeprazol 20 mg x 1

**Referenser**

- Warner TD et al. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008; 371: 270–73
- Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2138-51.
- Tramér MR et al. Quantitative estimation of rare adverse events which follows a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000;85:169-82.
- Goldstein JL et al. Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;5(10):1167-74.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults*. London: Royal College of Physicians, 2008.
- Moore RA et al. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk *BMC Musculoskeletal Disord*. 2007 Aug 3;8:73.
- Chan FK et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1621-6.

# Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppenvård

Distriktsläkare Gunnar Nilsson, Hälsocentralen Myrviken

I november 2007 anordnade Läkemedelsverket och STRAMA i samarbete en workshop om farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner, med fokus på öppen vård. För den som, i likhet med undertecknad, har behov av en repetition av huvudbudskapet, har jag sammanfattat några punkter, efter eget urval. Utelämnat av utrymmesskäl är välskrivna sammanfattningar om vaccinationer mot influensa och pneumokocker.

## Huvudbudskap

- Antibiotikabehandla endast på strikta indikationer, ej vid akut bronkit.
  - Vid s.k. oklar nedre luftvägsinfektion, i gränslandet mellan vad vi uppfattar som en pneumoni och en akut bronkit, är aktiv exspektans att rekommendera. Detta gäller även vid misstanke om mykoplasmainfektion. Det får bli den kliniska bilden som styr.
  - Bedömning av infektionens allvarlighetsgrad är betydelsefull. Rekommenderas att ta del av skattningsskala CRB-65, allvarlighetsbedömning vuxna med pneumoni. De parametrar som skattas enligt CRB-65 är: konfusion, respiration > 30/min, blodtryck (systoliskt < 90 eller diastoliskt 60 mm Hg) samt ålder över 65 år. Vid två uppfyllda kriterier eller fler är sjukhusvård oftast aktuellt. Mätning av syrgasmättnaden, med puls-oximetri, är ett bra komplement. Vid syrgasmättnad < 92 % hos tidigare lungfrisk person är sjukhusvård aktuellt.
  - För barnpneumonier framhålls betydelsen av att notera förhöjd andningsfrekvens hos spädbarn, och subjektiva andningsbesvär, hos äldre barn. En sänkt syrgasmättnad, < 92 %, talar för allvarlig sjukdom. Rekommenderas att läsa bakgrundsdokumentationen om barnpneumonier i sin helhet, för en fullständig bild av bedside-diagnostikns betydelse vid bedömning av luftvägsinfekterade barn.
  - Hjälpmedel som lungröntgen och CRP är inte de centrala momenten i diagnostiken och behöver inte alltid utföras initialt.
  - Betalaktamantibiotika, dit penicillinerna hör, skall doseras tre doser per dygn till både barn och vuxna.
  - Vid utebliven förbättring efter tre dygns behandling övervägs antibiotikabyte, liksom eventuell kompletterande diagnostik.
- Även vid misstanke på mykoplasma skall valet att antibiotikabehandla eller inte styras av klinisk bild. Akut bronkit och positiv serologi motiverar inte antibiotika.
- De diagnostiska hjälpmedlen; serologier, odlingar, kem.lab och röntgen är alla opålitliga som enskilda hjälpmedel och måste ställas i relation till patientens kliniska situation och det epidemiologiska läget. Går det influensa eller RS virus? Mykoplasma varierar i regel kraftigt mellan olika år och årstider. Beträffande CRP betonas att värdet måste bedöms i relation till när i förloppet provet är taget. Vid virusinfektion ses vanligen högsta CRP mellan dag 2-4. Vid influensa och adenovirus förekommer högre CRP, men sällan över 100. Som enskild analys är CRP inget facit.

## Om solbad.

**Så här inför sommaren som vi hoppas blir varm och vacker kan det vara klokt att inhämta några goda råd om hur man solbadar på bästa sätt. Så här skriver dr Henrik Berg i sin Läkarebok från 1918:**

” Ett solbad kan man anordna på följande sätt:

a. En madrass med kilkudde anbringas på en vindskyddad plats (t.ex. på en veranda), så att solen kan skina därpå. På madrassen utbreddes en filt. Den, som skall taga solbadet, insvepes däri, varvid på det omsorgsfullaste tillses, att kring hals och fötter noga tillstoppas, så att intet luftdrag här må uppstå. När den badande legat omkring 10 minuter i ryggläge, vänder han sig på högra sidan och kvarbliver där omkring 5 min., sedan på buken 5 – 10 min., sedan på vänstra sidan i 5 min., slutligen åter på rygg i 10 min., ända tills svetten strömmar rikligt. Ett helbad (karbad) på 34 – 30 grader C., (för svaga den högre, för starkare den lägre temperaturen) eller halvbad på 22 – 20 grader C. eller kall

regndusch gives nu. Torkning. Sedan promenad eller återuppvärmning genom att ligga en stund i solen med kläderna på.

b. Ännu enklare är att anbringa madrassen på ett solbelyst ställe av rummet eller trädgården, lägga sig naken därpå, låta solstrålarna inverka på sig, flitigt vända på sig och så låta hela kroppen genomstrålas. Man kan även slå ett lakan om kroppen. När man svettas ordentligt, låter man begjuta hela kroppen med av solen uppvärmt vatten. Torkning.

c. I stället för lakanet kan man slå in sig i en eller två filter, om ej full vindstilla råder.

d. Man kan kläda sig i ett par simbyxor eller en lätt nattrock och spatsera i solen, tills man svettas. Sedan avkyllning.

e. Man kan taga solbadet lindrigare, så att man ej svettas.

Alltid bör huvudet täckas av en hatt, så att ej hjärnan överhettas. – I allmänhet borde man akta sig för att allt för länge utsätta sig för solstrålarna.

*Användning:* Ämnesomsättnings-sjukdomar: korpulens och fettsot, kloros (bleksot), sockersjuka, gikt. Vidare: reumatism, gamla exsudater, hypokondri, neuralgier (i synnerhet ischias), syfilis, skrofler, hämorrhoider.

Barn böra taga solbad, om de lida av engelska sjukan, allmän svaghet, skrofler, dålig nutrition, blodbrist, hudsjukdomar, bensjukdomar (enklast genom att leka i en sandhög).”

**Glad sommar önskar läkemedelskommittén!**

