

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

| | |
|---------------------------|--|
| Mage-tarm | Magnus Hellblom, med Conny Svensson, kir Kristina Seling, HC Föllinge |
| Blod | Karin Eriksson, med Eva-Pia Darsbo, HC Odensala |
| Vätskor | Mattias Schindele anestesi Peter Åhlund, IVA |
| Hjärta-kärl | Thomas Mooe, med Bo Friberg, med Jan Håkansson HC Krokum |
| Hud | Arne Pettersson, hud |
| Gyn | Mats Hultman, gyn Cecilia Högberg, HC Brunflo Ulla Karin Högbom, HC Zätagränd |
| Urologi | Göran Beskow, kir Niels Hedin, HC Odensala |
| Hormoner | Håkan Fureman, Medicinkliniken Mikael Lilja, HC Odensala |
| Infektion | Lars Erik Olofsson, inf Gunnar Nilsson, HC Myrviken Bengt Svensson, ÖNH Vakant, Smittskyddsenh. |
| Smärta | Torgny Smedby, Remonthagen Gunnar Green, Anestesiavdelningen Per Magnusson, HC Järpen |
| Nerver | Lars Johan Liedholm, med Pierre de Flon, med Kerstin Asplund, FoU-enheten |
| Psyke | Robert Öhman, psyk Sven Sundin, HC Lit |
| Lungor och allergi | Maria Håkansson, lung Måns Laudon, HC Krokum Anna Sandin, Barnallergolog |
| ÖNH | Bengt Svensson, ÖNH Anita Sydbom, HC Funäsdalen |
| Ögon | Karin Roth Lindqvist, ögon |
| Pedatrik | Anna-Lena Nilsson, Barnkliniken |
| Antidoter | 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:

| | |
|--|-----------|
| Beska droppar - smakens vikt för följsamhet..... | 26 |
| <i>Patrik Olsson, sjukhusapotekare Sjukhuset i Varberg</i> | |
| Vart tredje barn fick antibiotika förra året..... | 28 |
| <i>Informationsläkare Kerstin Asplund</i> | |
| Serotonergt syndrom | |
| - underskattat och oupptäckt hos många patienter | 30 |
| <i>Patrik Olsson, sjukhusapotekare Sjukhuset i Varberg</i> | |
| Försvar för SSRI och SNRI..... | 32 |
| <i>Per Magnusson, distriktsläkare Järpens hälsocentral, ordförande i läkemedelskommittén</i> | |
| Ökat insjuknande i stroke under neuroleptikabehandling | 33 |
| <i>Per Magnusson, distriktsläkare Järpens hälsocentral, ordförande i läkemedelskommittén</i> | |
| Läkemedelsverkets rekommendationer: | |
| Behandling och bemötande vid Beteendemässiga och | |
| Psykiska Symtom vid Demenssjukdom - "BPSD" | 35 |
| Melatonin och ljusbehandling bland äldre med demens | 36 |
| <i>Docent Ragnar Asplund</i> | |
| Läkemedelsbudget i primärvården..... | 38 |
| <i>Jan Håkansson, distriktsläkare Krokoms HC</i> | |
| Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom | 40 |
| Nya rekommendationer från Läkemedelsverket | |
| <i>Informationsläkare Kerstin Asplund</i> | |
| Apotekets nationella telefonreceptur | 41 |

Beska droppar - smakens vikt för följsamhet

Patrik Olsson, sjukhusapotekare Sjukhuset i Varberg

En nog så viktig detalj för en lyckad läkemedelsbehandling är att läkemedlet inte påverkar vår smakupplevelse i allt för stor utsträckning. I litteraturen anges att 22 - 28% av de läkemedel vi använder kan orsaka smakstörningar. I begreppet smakstörning ingår smakförändringar och olika grader av smakförlust.

Kanske mest uppenbart är att illasmakande läkemedel leder till följsamhetsproblem inte minst när barn behöver medicineras.

Det obehag som följer med smakförändringar eller smakförlust påverkar vår livskvalitet. Den njutning vi normalt upplever av välsmakande mat och dryck kan förloras. Förutom att man går miste om smak-tillfredsställelsen av föda ökar också risken för förgiftningar eftersom smaksinnet inte reagerar normalt på smaker som vi lärt oss att känna igen som farliga.

Hos våra äldre, i synnerhet de med kognitiva störningar, kan förändringar i smaksinnet leda till anorexi och depression. I detta sammanhang är det viktigt att påpeka att även läkemedel

som orsakar muntorrhet, som t ex antikolinergika, kan förvärra smakförändringar och indirekt också orsaka smakförlust.

Temporära smakförändringar uppstår ofta som en direkt effekt på smakkörtlar i munhålan när läkemedlet ska intas. Dessa förändringar försvinner relativt omgående förutsatt att läkemedlet inte blir kvar i munhålan och att salivsekretionen fungerar normalt. Varaktigt påverkan på smaken kan orsakas av att smakämnet utsöndras via salivkörtlar. Flertalet andra mekanismer har också lyfts fram som bidragande orsak till förändrad smakupplevelse.

Läkemedelsutlöst brist på Zink tycks vara en av de vanligaste orsakerna till förändringar i smaksinnet. Även läkemedelspåverkan på kalciumkanaler och bradykininmetabolism i munhålan smacceller har visats vara inblandad i smakförändringar.

Vad gäller behandlingsalternativ vid smakstörningar så är det viktigt att undanröja förvärrande eller försvårande faktorer såsom muntorrhet. Hjälper inte detta kan dosreduktion provas då smakförändringar tycks vara dosberoende för vissa läkemedel.



Ofta måste dock det misstänkta läkemedlet sättas ut. Vanligen försvinner då smakförändringarna även om det kan ta från veckor till ibland månader innan besvären upphört helt.

Utöver ovan angivna behandlingsalternativ kan det vara värt att nämna att Zink supplement i doser mellan 5 till 100 mg per dag har testats vid behandling av smakstörningar. Det vetenskapliga stödet för sådan terapi är svagt.

Läkemedel där muntorrhet är en vanlig biverkning

| | |
|-----------------------|------------------------------|
| Akineton | Pargitan |
| Amosyt | Paroxetin, Seroxat |
| Atarax | Propavan |
| Citalopram, Cipralext | Klomipramin, Anafranil |
| Desentol | Saroten, Tryptizol |
| Durbis | Sertralin, Zolof |
| Detrusitol | Stemetil |
| Ditropan | Theralen |
| Egazel Duretter | Torecan |
| Emselex | Tramadol, Tradolan, Tiparol, |
| Furosemid | Nobligan |
| Lergigan | Venlafaxin, Efexor |
| Nozinan | Vesicare |

Nedan följer en tabell där ett urval av läkemedel som kan orsaka smakförändringar är redovisade, stjärna (*) anger att läkemedlet har en rapporterad biverkningsfrekvens över 10 %. Observera att vissa läkemedel kan orsaka olika typer av smakstörningar.

Smakförlust eller Smakminskning

ACE-hämmare, kaptopril *
 Baklofen
 Karbamazepin (Tegretol, Hermolepsin)
 Levodopa * (Madopark)
 Metformin
 Metronidazol *, mer vanligt med metallsmak
 Nifedipin, kan också orsaka gingiva hyperplasi (Adalat)
 Penicillamin *, licenspreparat
 Terbinafin, ofta långdragen påverkan på smaksinnet (Lamisil)

Smakförändringar - bitter eller besk smak

Acetazolamid *, särskilt i kombination med kolsyrad dryck (Diamox)
 Levodopa * (Madopark)
 Zopiklon, Imovane *

Smakförändringar - metallsmak

Antabus, även vitlöksliknande smakförändring finns beskriven
 Kaptopril
 Metformin
 Metronidazol *
 Pentamidin * (Pentacarinat)

Smakförändringar - salt smak

Kaptopril
 Nifedipin (Adalat)

Smakförändring - söt smak

Kaptopril
 Furosemid
 Nifedipil (Adalat)

Referenser:

Tomita H, Yoshikawa T. Drug-related taste disturbances. Acta Otolaryngologica 00 ;suppl 546:116- 1.
 Giudice M. Taste disturbances linked to drug use. Clinical Pharmacy Journal 006;1 9:70-7 .

Doty RL, Philip S, Reddy K, Kerr K-L. Influence of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. Journal of Hypertension 00 ; 1:1805-1 .

Vart tredje barn fick antibiotika förra året.

Informationsläkare Kerstin Asplund

Vi använder alltmer antibiotika i Sverige. Jämtland ligger förhållandevis bra till men ökar också. Åre och Krokoms är bland de tio kommuner i landet som har lägst förskrivning. År 2007 fick var fjärde svensk antibiotika och vart tredje barn.

Stramas och Smittskyddsinstitutets rapport om antibiotikaförbrukningen i Sverige 2007 kom i juni. Den innehåller en hel del intressanta uppgifter.

Geografiska skillnader.

Antibiotikaanvändningen har ökat de senaste tre åren i samtliga län utom Uppsala. 25,4 % av den svenska befolkningen fick minst en antibiotikakur i öppen vård under 2007, vilket motsvarar en ökning med 1,7 % jämfört med 2006.

Användningen varierar stort mellan de olika delarna av landet. Stockholm har högst förbrukning med 485 recept per 1000 invånare och Västerbotten lägst med 346 recept per 1000 invånare. I Stockholm var förbrukningen av typiska luftvägsantibiotika nästan dubbelt så stor som i Västerbottens län.

Jämtland ligger liksom tidigare bland dem med lägst förskrivning - endast Dalarna och Västerbotten har använt mindre antibiotika - men även hos oss har förbrukningen ökat något de senaste tre åren. En generell tendens är att antibiotikaanvändningen är större i södra Sverige än i norra.

Antibiotikaförbrukningen bland barn ökar också. I riket som helhet har 32 % av barnen i åldersgruppen 0 - 6 år fått antibiotika i öppenvård någon gång under 2007.

Antibiotikaanvändningen hos barn i åldern 0-6 år var nästan dubbelt så stor i Halland som i Jämtland! Bland de tio kommuner som har lägst andel barn i åldern 0 - 6 år som fått antibiotika 2007 återfinns Åre och Krokoms.

Penicillin är vanligast.

Penicillin V och tetracykliner är fortfarande de vanligaste antibiotikaläkemedlen i svensk öppenvård. Tetracyklinanvändningen har ökat, särskilt inom slutenvården. Det antas bl.a. ha med ökningen av klamydia-infektioner att göra.

Användningen av kinoloner minskar och nitrofurantoin ökar vilket stämmer väl med rekommendationerna för behandling av urinvägsinfektioner. Den utvecklingen är glädjande - hoppas bara att det inte blir mer trassel med restnoteringar av Furadantin!

Ökad antibiotikaresistens.

Antibiotikaresistensen följs också av Smittskyddsinstitutet. Vissa former av resistens anmäls enligt smittskyddslagen men den frivilliga rapporteringen av resistensdata som alla svenska kliniskt mikrobiologiska laboratorier deltar i är bas i resistensövervakningen. Jämfört med övriga länder i Europa är förekomsten av MRSA (meticillinresistent staphylococcus aureus) låg i

Sverige. 2007 anmäldes 1128 fall jämfört med 1057 året innan. En tredjedel av fallen hade fått smittan utomlands.

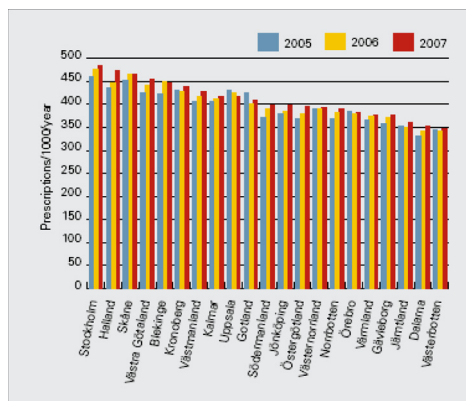
Tarmbakterier som bildar "Extended Spectrum Beta-Lactamase", **ESBL**, blev anmälningspliktiga februari 2007. 2099 fall rapporterades, vilket innebär att ESBL är vår vanligaste anmälningspliktiga form av antibiotikaresistens. Den vanligaste bakteriearten var E. coli och den påträffades oftast i urinodlingar.

VRE (vancomycinresistent enterokocker) ökar i världen men är fortfarande relativt ovanliga i Sverige. Under 2007 rapporterades 53 fall, vilket är den högsta siffran sedan anmälningsplikten infördes år 2000. Nu i augusti 2008 rapporterar dock Smittskyddsinstitutet en kraftig ökning av VRE i Stockholms län det senaste halvåret.

Bland övriga omnämnda smittämnen kan följande noteras:

672 fall av pneumokocker, **streptococcus pneumoniae**, med nedsatt känslighet för penicillin rapporterades. Det är en tendens till förbättrade förhållanden med minskad resistens mot samtliga testade antibiotika.

Figure 3.1.4. Antibiotic use in community care in the 21 counties of Sweden. Prescriptions/1000/year, 2005-2007, J01 excl methenamine.



Swedres 2007

Escherichia coli är resistent mot ampicillin i 33 % av fallen. Resistensen mot kinoloner ökar också och är 12 % i urinodlingarna. Däremot är *E. coli* resistent mot nitrofurantoin och pivmecillinam fortfarande låg.

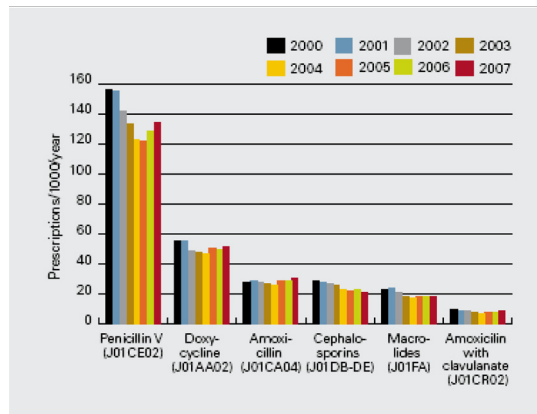
Detskrivs ut mindre antibiotika i norra Sverige än i södra. Det kan vara intressant att spekulera om vad det beror på. Är det skillnader i vårdstruktur och läkartillgång? Är det attitydskillnader i läkarkåren och/eller befolkningen? Vilken roll har läkemedelskommittéerna respektive representanter för läkemedelsindustrin haft? Det är spännande frågor som jag inte har något svar på. Vad tror du?

Läs mer på Stramas hemsida! Där finns massor av siffror och tabeller för den intresserade att dyka ner i!

Källor:

SWEDRES 2007. A report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine. Smittskyddsinstitutets hemsida www.smittskyddsinstitutet.se
Stramas hemsida: www.strama.se

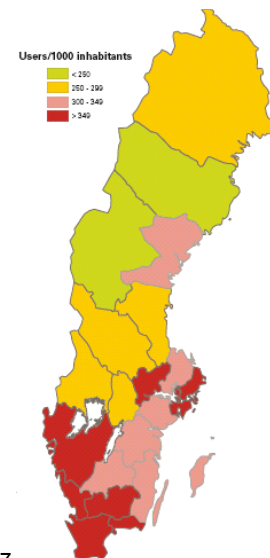
Figure 3.1.9. Antibiotics commonly used for respiratory tract infections. Prescriptions/1000/year, community care, 2000-2007.



Swedres 2007

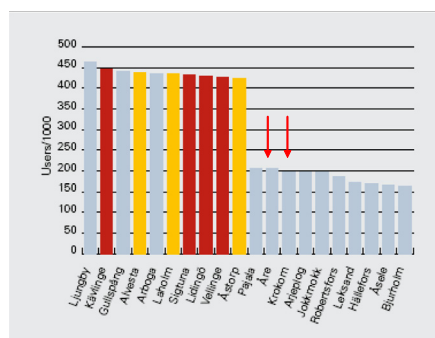
Figure 3.1.7. Fraction of the population treated with at least one course of antibiotics (J01 excl methenamine) in community care in 2007.

The 21 counties of Sweden, children aged 0-6 years, users/1000/children.



Swedres 2007

Figure 3.1.8. Swedish municipalities with the highest and lowest fraction of children treated with at least one course of antibiotics (J01 excl methenamine) in community care in 2007. Children aged 0-6 years, users/1000. Red coloured municipalities are large in size, yellow coloured are of medium size and blue coloured are small municipalities.



Swedres 2007

Serotonergt syndrom

underskattat och oupptäckt hos många patienter

Patrik Olsson, sjukhusapotekare Sjukhuset i Varberg

I takt med att patienter behandlas med allt fler läkemedel ökar också risken för såväl under som överstimulering av kroppsegna receptorsystem med mer eller mindre allvarliga biverkningar som följd. Det är framför allt våra gamla och sköra patienter som löper störst risk. Dels eftersom många av våra gamla behandlas med ett stort antal olika läkemedel men också eftersom det fysiologiska åldrandet på många sätt bidrar till en ökad känslighet för läkemedelssubstanser.

Det serotonerga syndromet är inte en idiopatisk läkemedelsreaktion utan en förutsägbar och därmed också förebyggbar konsekvens vid överskott av serotonin i CNS och perifert.

Läkemedel som påverkar det serotonerga nervsystemet är många och vanliga, se faktarutan på nästa sida.

Det är inte ovanligt att patienter står på ett eller flera av dessa preparat. Vid dosökning eller tillägg av ytterligare ett läkemedel ökar risken för att patienten får symtom på serotonerg överaktivitet.

Om än mycket ovanligt så kan symtombilden vid kraftig överstimulering av serotonerga receptorer likna den man ser vid malign hypertermi. Vanligare är dock att vi ser patienter som uppvisar en betydligt vagare symtombild som kanske inte alltid leder misstankarna mot att det faktiskt kan vara en akut läkemedelsförgiftning. Detta kan exemplifieras med följande fallbeskrivning:

78-årig kvinna med återkommande depressioner och osteoporos, står på paroxetin 20 mg x 2. Blir insatt på paracetamol 500 mg x 4 samt tramadol 50 mg x 3 efter att ha ramlat och fått en kotfraktur. Efter några dagars

behandling upplever hon ett tilltagande illamående, svettningar och en viss irritabilitet. Efter ytterligare någon dag utvecklar hon muskelsvaghet och lättare konfusion. Hon söker akut, något agiterad och rastlös med temp 38,8 °C, puls 110. Eftersom Ekg och labvärden var normala fick hon diagnosen viros och lugnande besked. Patientens symtom förvärrades successivt under de kommande dagarna med tilltagande agitation och rastlöshet. Hon hade dessutom ramlat flera gånger. Vid förnyad kontakt med vården, denna gång patientens öppenvårdsläkare, sätts tramadol ut. Patientens symtom avklingar gradvis under ett par dagar.

I och med att serotonerga receptorer är inblandade i många olika funktioner, såväl perifert som centralt i CNS, blir också symtombilden vid överstimulering varierande. Graden av receptorstimulering är också avgörande för hur allvarliga patientens symtom är.

Som regel uppvisar patienten i någon grad en symtomtriad med neuromuskulär påverkan och med inslag av symtom från det autonoma nervsystemet och påverkat mentalt status. Den ökade neuromuskulära aktiviteten kännetecknas av ökad reflexkänslighet, muskelryckningar, motorisk oro, koordinations- och balans rubbningar. Symtomen är ofta tydligast i de nedre extremiteterna. Autonom påverkan är också mycket vanligt. Kanske mest kännetecknande är att mag-tarmkanalen är överaktiv med bullriga tarm ljud, illamående, kräkningar och diarré som vanliga symtom. Andra autonoma symtom är förhöjd kroppstemperatur, svettningar, rodnad, tachycardi, hypertoni och förstörade pupiller. Mental påverkan såsom oro, konfusion, agitation, hypomani, hyperaktivitet/rast-

löshet, hallucinationer kompletterar symtomtriaden.

Symtombilden vid serotonerg överstimulering kan, vilket framgår av patientfallet ovan, vara vag med symtom såsom illamående, svettningar och rastlöshet och det är inte symtomen i sig utan **sambandet symtom och läkemedel** som leder fram till rätt diagnos. Man ska alltså alltid misstänka serotonerg överstimulering hos patienter som antingen överdoserat ett läkemedel eller som står på två läkemedel med serotonerg effekt, detta i synnerhet om ett av läkemedlen är nyinsatt eller har ökat i dos.

Vid misstanke om serotonergt syndrom hos patienter med milda eller lätta symtom räcker det med att avbryta behandlingen med det läkemedel som misstänks ha utlöst symtomen. Som regel avklingar då symtomen inom några dagar. Vid stora besvär kan diazepam användas för symtomlindring. Patienter som uppvisar svårare symtom såsom cirkulatorisk påverkan, hypertermi och ihållande myokloni ska läggas in för övervakning. Hos dessa patienter kan det bli aktuellt att utöver bensodiazepiner också använda cyproheptadin (Periactin®) alternativt eller som tillägg olanzapin (Zyprexa®) för att dämpa överaktiviteten i det serotonerga nervsystemet. Bland de läkemedel som omnämns ovan är det bara bensodiazepiner som förvisso i djurmodeller, visats förbättra överlevnaden vid svår förgiftning.

Referenser: NEJM 352;11 (2005)

Faktaruta SEROTONERGT SYNDROM

Läkemedel och andra substanser som kan utlösa eller förvärra ett serotonergt syndrom.

Ökad serotoninproduktion

- L-tryptofan i kosttillskott

Ökad frisättning av serotonin

- Amfetamin, Kokain, Ecstasy
- L-dopa (Madopark®, Sinemet®, Stalevo®), bromokriptin (Pravidel®)

Hämmat återupptag av serotonin

- SSRI (citalopram, sertralin. OBS! För paroxetin och fluoxetin pga mycket lång halveringstid)
- Andra antidepressiva/neuroleptika: tex venlafaxin (Efexor®), klomipramin (Anafranil®), buspiron (Buspar®)
- Tramadol (Nobligan®, Tradolan®, Tiparol®)
- Sibutramin (Reductil®)
- Johannesört (Movina® m.fl)

Hämmad serotoninmetabolism

- MAO-hämmare*: moklobemid (Aurorix®), selegelin (Eldepryl®), linezolid (Zyvoxid®)

Post-synaptisk serotoninreceptorstimulering

- LSD, amfetamin
- Petidin®, fentanyl, buspiron
- 5-HT₁ receptoragonister tex sumatriptan (Imigran®)

Ökad postsynaptisk respons vid serotoninstimulering

- Litium

Andra läkemedel med oklar mekanism och/eller vagare orsakssamband

- 5-HT₃ receptorantagonister tex ondansetron (Zofran®)
- Antiepileptika: valproinsyra (Ergenyl®, Absenor®)
- Metoklopramid (Primperan®)
- Ginseng

* MAO-hämmare ger en kraftigt ökad risk för serotonergt syndrom om de kombineras med läkemedel som hämmar återupptaget av serotonin som tex SSRI.

Försvar för SSRI och SNRI

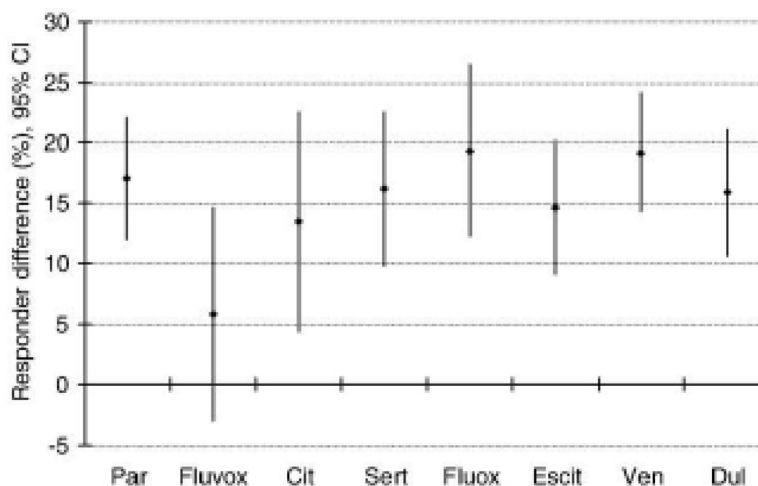
Per Magnusson, distriktsläkare Järpens hälsocentral, ordförande i läkemedelskommittén

Flera europeiska läkemedelsmyndigheter presenterar en metaanalys [1] där man använt effektmåttet andel med >50% förbättring i HAMD-skalan för depression, som man menar speglar kliniskt väsentlig effekt. Man visar att flertalet läkemedel i dessa grupper då är signifikant bättre än placebo.

Nyttan med SSRI- och SNRI-läkemedel vid behandling av depression har ifrågasatts. Man stöder sig då på metaanalyser som visar att den genomsnittliga effekten är ca 2 enheter större för SSRI än placebo i depressionsskalan HAMD [2]. Det är visserligen statistiskt signifikant men man menar att det knappast kan vara kliniskt relevant.

I den nya metaanalysen från bl.a. läkemedelsverket i Sverige menar man att de tidigare analyserna inte tagit tillräcklig hänsyn till spridningen i utfallet vid behandling med antidepressiva läkemedel. En signifikant större andel av dem som behandlats med aktiv substans får mer än 50% sänkning i HAMD-poäng och det menar man är kliniskt relevant.

Alltså: dessa läkemedel har inte större effekt än placebo för alla patienter, men tillräckligt många har tillräckligt bra effekt för att det ska vara kliniskt relevant att pröva behandlingen.



Skillnad mot placebo i andel (%) som får mer än 50 % minskning i HAMD-poäng.

Par = paroxetin
 Fluvox = fluvoxetin
 Cit = citalopram
 Sert = sertralin
 Fluox = fluoxetin
 Escit = escitalopram
 Ven = Venlafaxin
 Dul = Duloxetin

Man kunde inte se att fler bland de mest deprimerade svarade på behandlingen.

Referenser

1. Hans Melander, Tomas Salmonson, Eric Abadie, Barbara van Zwieten-Boot. A regulatory Apologia — A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. Eur. Neuropsychopharmacol. (2008), doi:[10.1016/j.euroneuro.2008.06.003](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.06.003)
2. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS (2002a), The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. [Prevention & Treatment 5: Article 23.](#)

Ökat insjuknande i stroke under neuroleptikabehandling.

Per Magnusson, distriktsläkare Järpens hälsocentral, ordförande i läkemedelskommittén

Cirka 1 % av alla jämtar över 75 år behandlas med risperidon (Risperdal), det mest använda av de s.k. atypiska neuroleptika som ofta används till dementa. Läkemedelsverket har publicerat en sammanfattning av sina rekommendationer för behandling vid beteendemässiga och psykiska symptom vid demenssjukdom [1]. Man säger att risperidon ska användas mycket restriktivt.

Epidemiologisk studie

Samtidigt publiceras i BMJ en välgjord studie om sambandet mellan neuroleptika och insjuknande i stroke [2].

Man har använt en stor databas över vårddata och läkemedelsförskrivning i England och Wales: www.gprd.com. Alla personer som både haft stroke och förskrivits neuroleptika någon gång under åren 1988 till 2002 ingick i studien. Bland dem som haft stroke under perioden fann man 905 patienter som förskrivits atypiska neuroleptika och här var risperidon vanligast med 791 förskrivningar. 6334 patienter hade fått minst en förskrivning av typiska neuroleptika. Medianåldern var 80 år och 64 % var kvinnor.

Sammanfattning

Tidigare studier [3] har visat att behandling med atypiska neuroleptika till dementa medför ökad dödlighet. Den nya studien [2] visar att under behandling med både atypiska och typiska neuroleptika insjuknar patienten oftare i stroke än under perioder utan denna behandling.

Neuroleptika som ingick i studien:

Atypiska

Risperidon (Risperdal)
Olanzapine (Zyprexa)
Amisulpirid (ej registrerat i Sverige)
Quetiapine (Seroquel)

Typiska

Fenthiaziner (exempel Nozinan, Trilafon, Stemetil)
Butyrofenoner (exempel Haldol)
Thioxantiner (exempel Fluanxol, Truxal, Cisordinol)
Sulpirid (ej registrerat i Sverige)

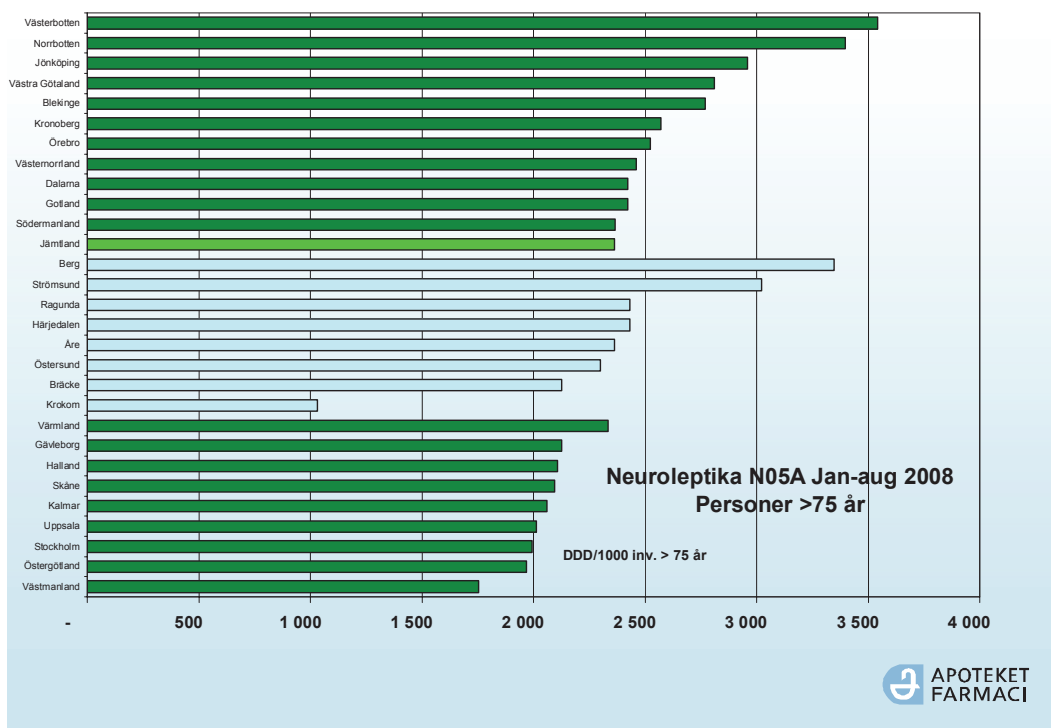
Däremot kan man inte avgöra om neuroleptika var orsaken till det ökade insjuknandet eller om det fanns andra bidragande faktorer som samvarierade med perioder då neuroleptika gavs.

Men studien styrker ytterligare läkemedelsverkets praktiska rekommendationer för behandling och bemötande vid Beteendemässiga och Psykiska Symtom vid Demenssjukdom - "BPSD" [1] som kan sammanfattas:

- Utred tänkbara orsaker
- Sätt ut läkemedel med negativ effekt på CNS
- Optimera vårdmiljö och bemötande
- Vid otillräcklig effekt eventuellt farmakologisk behandling:
 - o SSRI
 - o Memantin (Ebixa)
 - o Risperidon mycket restriktivt i dosen upp till 1,5 mg per dag
 - o Oxazepam
 - o Regelbundet ställningstagande till utsättning

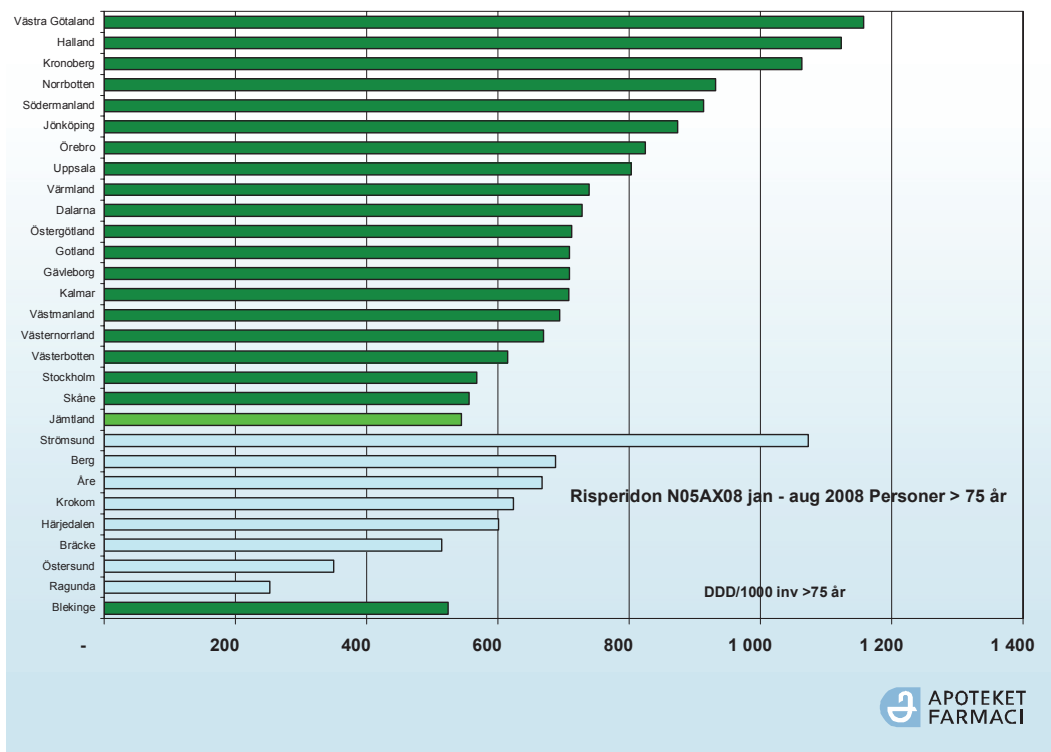
Referenser

1. Läkemedelsverket 2008 [Rekommendationer för behandling vid beteendemässiga och psykiska symptom vid demenssjukdom](#).
2. Douglas I J and Smeeth L. [Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study](#). *BMJ* 2008;337:a1227
3. Ballard C, Waite J, Birks J. [Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease](#). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2.



Förskrivningsstatistik för Sveriges län och Jämtlands läns kommuner

Från Apotekets register över uthämtade läkemedel, inkl Apodos.



Kommentar: Staplarna för Risperidon i Jämtlands läns små kommuner grundar sig på endast något eller några tiotal patienter, så slumpkillnaderna kan bli stora.

Behandling och bemötande vid Beteendemässiga och Psykiska Symtom vid Demenssjukdom - "BPSD"

Sammanfattande praktiska rekommendationer

1. Utredning/kartläggning av symtom, tänkbara orsaker och utlösande moment samt eventuella pålagrade psykiska eller kroppsliga sjukdomar.
2. Översyn av farmakologisk behandling: överväg utsättande av läkemedel med potentiell negativ effekt på centrala nervsystemet och insättande av behandling för förbättring av den kognitiva förmågan. Tidigt insatt grundbehandling mot Alzheimers sjukdom kan minska risken för utveckling av BPSD.
3. Optimerad vårdmiljö och bemötande:
 - Tillfredställande av individens basala behov såsom mat, dryck, sömn, trygghet, aktivitet och stimulans samt skötsel av basala kroppsliga behov.
 - För patienter i eget boende: utbildning/information till patient, anhöriga respektive andra vårdgivare såsom hemtjänst där demenssköterska/motsvarande spelar en central roll. Coping-stöd för både patient och anhöriga. Avlastning för anhörgvårdare.
 - För patienter i särskilt boende; utbildning/information/patientrelaterad handledning till personalen. Speciellt viktigt är en god miljö, tillräcklig personaltäthet och anhörigas medverkan.
4. Vid otillräcklig effekt ställningstagande till farmakologisk behandling:
 - Vid depressiva symtom är SSRI-preparat förstahandsval.
 - Vid irritabilitet, agitation och oro kan SSRI-preparat prövas.
 - Det finns ett visst vetenskapligt stöd för att memantin kan ha effekt vid främst agitation och aggressivitet.
 - Vid psykotiska symtom och aggressivitet som orsakar lidande för patienten och/eller potentiell fara för patient eller andra kan risperidon i dos upp till 1,5 mg/dag prövas. Preparatet skall användas mycket restriktivt på grund av en ökad risk för allvarliga biverkningar, bland annat stroke, liksom en ökad dödlighet.
 - Vid behov av akut sedation kan oxazepam prövas under kort tid och med adekvat övervakning av patienten.
 - Om dämpande läkemedel som neuroleptika eller anxiolytika sätts in planeras i första hand en kort behandlingstid, med utvärdering av effekt och eventuella bieffekter inom två veckor. Ställningstagandet till utsättning/dosminskning skall göras regelbundet.

Melatonin och ljusbehandling bland äldre med demens

Av docent Ragnar Asplund

Både melatonin och dagsljus har positiva effekter på såväl kognitiva som icke-kognitiva symtom bland dementa äldre, enligt en nyligen presenterad undersökning från Nederländerna. Förbättringar kunde noteras både i form av förbättrad sömn och minskade depressiva symtom och i förbättrad kognitiv funktion.

Melatonin och ljus

Det är känt sedan länge att äldre får en sänkning av cirkulerande melatonin, framför allt nattetid, och att detta leder till störningar av dygnsrytmen, med ökad risk för depressioner, sömnlöst och allmänt välbefinnande som följd. Tillgång till dagsljus och behandling med melatonin på kvällen prövas ofta för att stabilisera dygnsrytmen.

Nylångtidsstudie

I en nyligen publicerad nederländsk artikel i JAMA (1) rapporteras om behandling bland 189 äldre (ålder 86 år i medeltal; 90% kvinnor) med demens, som vårdades på 12 gruppboenden. Syftet var att undersöka om dagsljus, förstärkt till 1000 lux under 10 timmar per dag, uppmätt framför patientens ögon (i fortsättningen benämnt "dagsljus"), 2.5 mg melatonin till natten eller en kombination av båda kunde minska kognitiva och/eller icke-kognitiva symtom. Gruppen randomiserades till behandling med melatonin +dagsljus eller svagt ljus, eller placebo +dagsljus eller svagt ljus (4 grupper). Studien pågick under åren 1999-2004 och behandlingstiden var i medeltal 15 månader.

Resultat

Man fann bl a att tillgång till dagsljus minskade den kognitiva störningen (+0.9 enheter; 5 % på Mini-Mental-skalan), och att depressiva symtom

minskade. Melatonin ledde till att sömnen förbättrades; insomningstiden minskade med 8 minuter och sömnlängden ökade med 27 minuter. Kombinationen av melatonin och dagsljus ledde till förbättrad sömn och mindre rastlöshet på natten men gav viss ökning av aggressivt beteende. De flesta effekterna av behandlingen registrerades redan vid den första uppföljningen (6 veckor) och ändrades föga eller inte alls under den fortsatta observationen. Författarnas sammanfattning blir, att ljusbehandling ger en måttlig förbättring av vissa kognitiva och icke-kognitiva symtom vid demens och att melatonin lämpligen bör ges i kombination med dagsljus.

Kommentar

Den refererade artikeln är mycket omfattande och välskriven. Det märks att den genomförts av några av världens namnkunnigaste forskare inom området. Artikeln kan laddas ner gratis på nätet på adress: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/299/22/2642.pdf>

Det har länge rått tveksamheter om värdet av melatoninbehandling, framför allt om de effekter man får av behandling är på en tillfredsställande nivå. Förbättring av sömnen i den här undersökta gruppen är i samma storleksordning som man finner vid behandling med sömnmedel, och större än i många andra melatoninstudier. Observations-

tiden är ovanligt lång för denna typ av studie och behandling med psykofarmaka på ungefär samma nivå före och under studien i samtliga grupper och utan stora skillnader mellan grupperna.

Dygnsrytmen för melatonin är starkt beroende av synförmågan. Katarakt eller glaukom förelåg bland 40 % av deltagarna, vilket är ungefär på förväntad nivå bland kvinnor i den åldern. Tyvärr finns ingen särskild redovisning av resultaten i den gruppen, trots att man vet att både sömnlöst och depressioner är kraftigt ökade bland blinda, och i något mindre omfattning, bland synskadade. Det är i den gruppen som melatonin har ett av sina viktigaste användningsområden.

Melatonin godkänt som läkemedel

Melatonin är under namnet Circadin godkänt i Sverige sedan ett år tillbaka för korttidsbehandling (upp till 3 veckor) vid primär insomni hos patienter i åldrarna 55 år och äldre. Läkemedelsverkets värdering av preparatet är att det ger "... måttligt förbättrad sömnkvalitet och funktion under dagen samt förkortad sömnlätens [...]. Av Circadinbehandlade patienter svarade 32.4 % med förbättring av såväl sömnkvalitet som funktion under dagen jämfört med 18.7% för placebo" (2). Säkerheten vid behandling är god.

Företaget Nycomed har valt att inte låta Circadin ingå i läkemedelsförmånen och har själv satt priset till 163 kr för 21 tabletter. Patienten får då betala 7,80 kr per dag behandlingen. Med tanke på detta och på den mycket måttliga effekten torde preparatet lämpa sig för en begränsad kategori av patienter med särskilda sömnproblem, dvs ungefär de som rekommenderas i Läkemedelsboken (3) (jet-lag, påvisad

melatoninbrist och blindhet), samt vid sömnförstörningar och vissa neurologiska sjukdomar och skador. Demens är inte upptagen som behandlingsindikation i Sverige, men kanske kan komma bli det på sikt, om de rapporterade resultaten från Nederländerna bekräftas.

Referenser

1. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a

randomized controlled trial. JAMA 2008;299(22):2642-55 [abstract]

2. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/MonographyPage___7269.aspx

3. <http://www.apoteket.se/content/1/c6/01/13/67/S1-Psykiatri%201.pdf>

Författarpresentation

Ragnar Asplund är docent i allmänmedicin och har arbetat många år som distriktsläkare före nuvarande tjänst vid landstingets FoU-enhet. Hans forskning, som resulterat i något 80-tal internationella publikationer, har fram-

för allt gällt sömnrörningar i samband med kroppsliga sjukdomar och symptom. Han är engagerad i en kommande SBU-rapport om behandling av sömnbesvär, som förväntas vara klar hösten 2009.

Potentiella intressekonflikter och jäv
F n inga uppdrag eller andra bindningar till läkemedelsindustrin.

Hur förebyggs läkemedelsfel i vårdens övergångar?

Sveriges Kommuner och Landsting arrangerar tillsammans med Apotekarsocieteten en temadag med titeln **Hur förebyggs läkemedelsfel i vårdens övergångar?** den 16 oktober i Stockholm. Dagen vänder sig till läkare, sjuksköterskor och farmaceuter engagerade i frågor kring patientsäkerhet. Praktiska exempel från sjuvård där man introducerat metoden med läkemedelsavstämningar presenteras och diskuteras.

Program och anmälan på www.lakemedelsakademin.se, telefon 08 723 5049

Läkemedelsbudget i primärvården

Jan Håkansson, distriktsläkare Krokoms HC och enheten för läkemedelsekonomi, Jämtlands läns landsting

Decentraliserad läkemedelsbudget

Från och med innevarande år är läkemedelsbudgeten decentraliserad i Jämtlands läns landsting. Receptförskrivna läkemedel har delats upp i specialisläkemedel (där kostnadsansvaret ligger hos olika sjukhuskliniker) och allmänläkemedel, där kostnadsansvaret ligger hos den hälsocentral där patienten är listad. För 2008 utgör budgeten för specialisläkemedel drygt 115 milj.kr (40%) och för allmänläkemedel drygt 170 milj. kr (60%). Budgeten för allmänläkemedel har fördelats med hänsyn till listade personers ålders- och könsfördelning. För primärvården innebär det att läkemedelsbudgeten är nästan lika stor som hälsocentralens övriga budget.

Orsaker till över- och underskott

Under det senaste året har Roland Ylander, som är ekonom i landstinget och jag rest ut till de flesta av länets hälsocentraler och presenterat respektive hälsocentralers läkemedelsbudget med tyngdpunkt på läkemedel med stor ekonomisk betydelse, lipidsänkande läkemedel, medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, protonpumpshämmare och antidepressiva läkemedel. Gemensamt för dessa grupper är att det finns både patentskyddade dyra läkemedel och betydligt billigare läkemedel där generisk konkurrens medfört prissänkningar till bara en bråkdel av läkemedlets pris när det var patentskyddat.

Under 2007 var spannvidden ganska stor mellan hälsocentraler som gick med över- resp underskott i sin läkemedelsbudget. Det största över-skottet var 2007 17,4 procent och det största underskottet var 24,6 procent. Under våra presentationer har vi noterat att det finns ett samband mellan budgetresultat och förskrivningsmönstren vid hälsocentralerna. Som exempel kan fördelningen mellan patienter som behandlats med angiotensinreceptorblockerare (ARB) (Cozaar, Atacand m fl) och ACE-hämmare (enalapril, ramipril m fl) och illustrera att hälsocentraler, som har en låg kvot mellan antalet definierade dygnsdoser (DDD) av ARB och ACE-hämmare också generellt sett klarat läkemedelsbudgeten bättre (Fig 1).

Ett visst, men svagare samband finns mellan budgetresultat och kvoten mellan det dyrare atorvastatin (Lipitor) och det billigare simvastatin (Fig 2).

ACE-hämmare och ARB likvärdiga

Med tanke på att effekten vad gäller skydd mot allvarlig hjärtkärlsjukdom är likvärdig mellan ACE-hämmare och ARB enligt en nyligen publicerad stor studie (1) och den stora prisskillnaden mellan läkemedelsgrupperna bör ACE-hämmare användas i första hand och ARB endast till de patienter där indikation för blockad av renin-angiotensinsystemet föreligger men patienten inte tolererar ACE-hämmare. Även den

njurprotektiva effekten hos diabetiker bedöms likvärdig (2).

Begränsad förmån för ARB-läkemedel

Den 1 september i år beslutade Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV (före detta Läkemedelsförmånsnämnden) att begränsad subvention skulle gälla för alla ARB-läkemedel. Det innebär att ARB omfattas av högkostnadsskyddet endast om patienten provat men inte kan använda ACE-hämmare, eller om ARB förskrivs som tillägg till ACE-hämmare. Vid behandling av patienter med en okomplicerad form av högt blodtryck bör man av kostnadsskäl även pröva kalciumantagonist eller lågdostiazid innan man behandlar patienten med ett ARB-läkemedel.

Referenser

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559
2. Strippoli GFM, Craig M, J Deeks JJ, Schena FP, and Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ*, Oct 2004; 329:828

| ACE-hämmare | Pris |
|--------------------------------------|---------|
| Enalapril 10 mg | 0,53 kr |
| Ramipril 5 mg | 0,81 kr |
| Angiotensinreceptorblockerare | |
| Cozaar 50 mg | 5,97 kr |
| Atacand 8 mg | 5,94 kr |

Tab 1. Aktuella priser (sep-08) på jämförbara dygnsdoser av de vanligast använda ACE-hämmarna och ARB

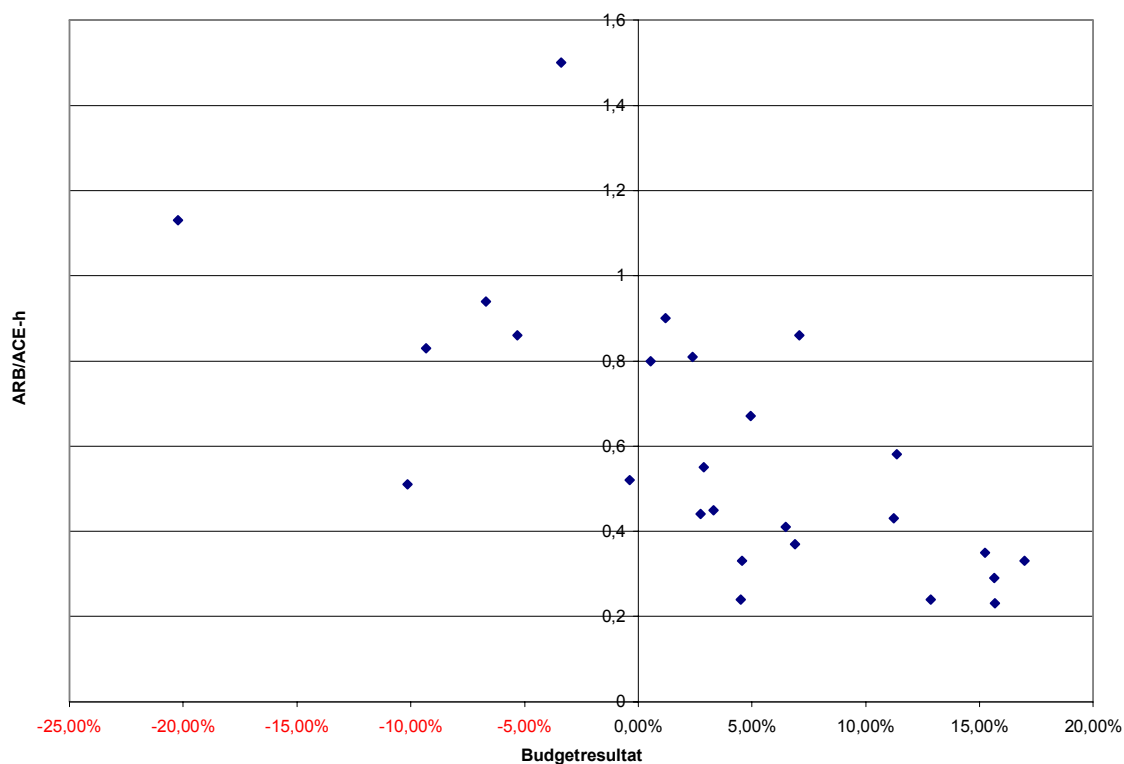


Fig 1. Budgetresultat för Jämtlands läns olika hälsocentraler 2007, som funktion av förskrivningskvoten mellan angiotensinreceptorblockerare (ARB) och ACE-hämmare (ACE-h)

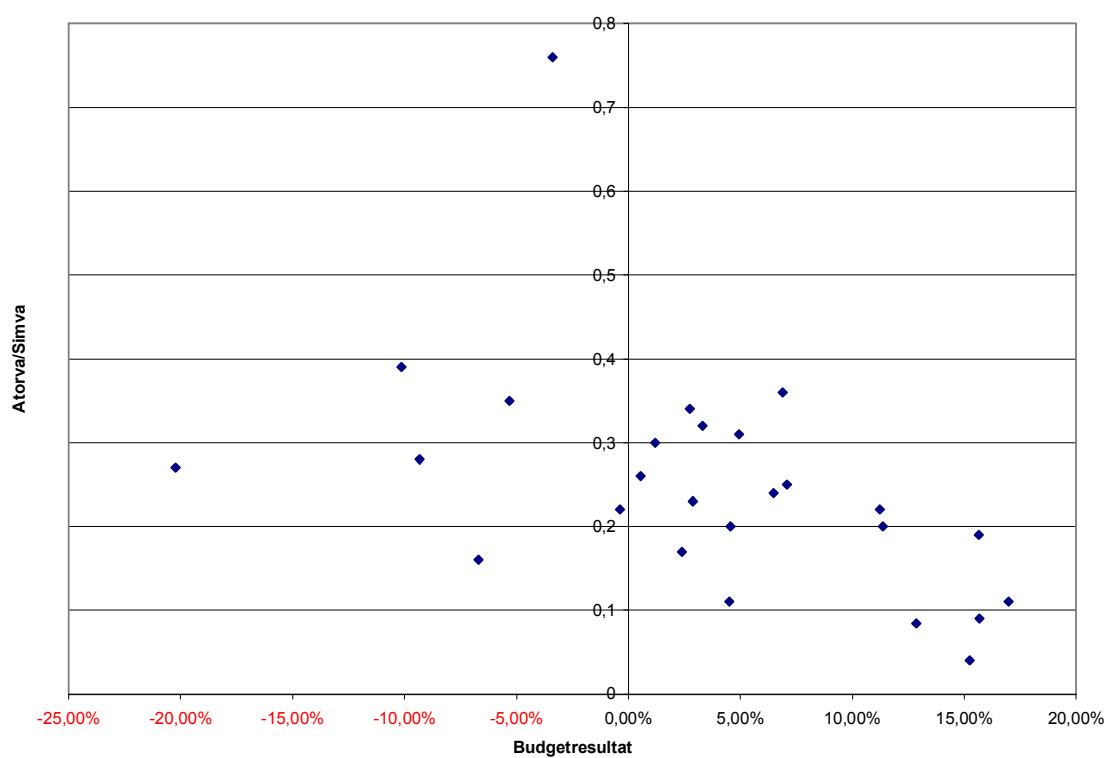


Fig 2. Budgetresultat för Jämtlands läns olika hälsocentraler 2007, som funktion av förskrivningskvoten mellan atorvastatin (Lipitor) och simvastatin.

Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom

Nya rekommendationer från Läkemedelsverket.

Informationsläkare Kerstin Asplund

Parkinsons sjukdom

Parkinsons sjukdom (PS) är en progressiv neurodegenerativ sjukdom med typisk sjukdomsbild. Förlust av dopaminerga neuron i mitthjärnan ger sänkta halter av dopamin, speciellt i putamen. Även andra neurotransmittorer som noradrenalin och acetylkolin påverkas men i mindre utsträckning och senare i förloppet.

Diagnosen är klinisk och ställs med diagnoskriterier utifrån symptombild och svar på dopaminerg behandling. De tre ursprungliga kardinalsymptomen är *hypokinesi*, *tremor* och *rigiditet*. Till dessa kommer ytterligare två som nu också räknas som kardinalsymptom nämligen *balanssvårigheter (postural instabilitet)* och *nedsatt luktsinne*.

Debuten är oftast unilateral och i tidigt sjukdomsstadium kan symptomen vara intermittenta och svårtolkade.

Förutom de uppenbara motoriska symptomen (hypokinesi, tremor och rigiditet) medför PS också många icke-motoriska symptom som kan ge väl så stora besvär som de motoriska.

Kognitiv svikt är vanligt. Efter tio år har kognitionen försämrats hos två tredjedelar. Kolinerg dysfunktion kan ge upphov till *konfusion*. Efter långvarig PS har 30-40% av patienterna utvecklat *demens*. *Depression* är vanligt och kan sannolikt inte enbart förklaras som en reaktion på sjukdomens konsekvenser utan är en del i själva grundsjukdomen. Även *ångest* och *sömnstörningar* är vanligare än i kontrollgrupper och bedöms kunna vara följder av den underliggande sjukdomen.

Autonom dysfunktion är vanligt och kan ge en lång rad symptom som ortostatisk hypotension, svettningar, dysfagi, obstipation och urogenitala besvär pga. detrusorhyperreflexi och nedsatt bäckenbottenrelaxation vid miktions.

Behandling av motoriska symptom.

All behandling är symptomlindrande. Kausal eller bromsande behandling

saknas men tidigt insatt terapi oavsett farmakologisk klass är sannolikt gynnsam för symptomutveckling och livslängd.

Flera olika farmakologiska principer finns:

Levodopa är fortfarande det mest effektiva läkemedlet mot PS. Det påverkar inte själva sjukdomsprocessen men ökar den förväntade livslängden hos patienterna genom att följd tillstånd kan undvikas.

Dopaminagonister stimulerar dopaminreceptorerna direkt men har inte lika stark antiparkinsonseffekt som levodopa. Det finns dopaminagonister av ergot och non-ergotyp.

(Ergotpreparatet kabergolin kan ge hjärtklaffsfibros och skall endast undantagsvis användas och då med regelbunden ekokardiografikontroll.)

COMT-hämmare bromsar metabolismen av levodopa och dopamin.

MAO-B-hämmare bromsar nedbrytningen av dopamin och har viss egen symptomlindrande effekt som kan användas i monoterapi. Det vanligaste preparatet i denna grupp är selegilin.

Och sedan finns också **NMDA-antagonister** (amantadin) och **antikolinergika** att tillgå.

Alla dessa medel kan användas var för sig eller i kombinationer så att behandlingen skräddarsys för varje patient. Experterna lämnar flera förslag på uppläggning av behandling beroende på om det är en ung, medelålders eller gammal patient och utifrån hur funktionshämmande symptomen är vid behandlingsdebut och vid begynnande dosglapp och on-offsyndrom.

För behandlingsscheman med doseringsanvisningar och övriga detaljer hänvisas direkt till läkemedelsverkets

terapirekommendationer. De finns i Information från Läkemedelsverket 2:2008 eller under Behandlingsrekommendationer på verkets hemsida, www.lakemedelsverket.se

Tidigare har man ibland velat vänta med behandling för att *"ha något kvar att ta till"* men rekommendationerna nu är tidig behandlingsstart. Vid kvarvarande symptom skall man i första hand inrikta sig på funktionshinder som stör arbete, ADL-funktioner eller sömn.

Deep Brain Stimulation

Om inte farmakologisk behandling räcker finns i utvalda fall även neurokirurgisk sådan, *Deep Brain Stimulation (DBS)*, då permanenta elektroder i basala ganglieområdet ansluts till en neuropacemaker.

Behandling av autonom dysfunktion och andra associerade icke-motoriska symptom.

De icke-motoriska symptomen kan vara väl så plågsamma som de motoriska och ibland mycket svårbehandlade. Det viktigaste är att optimera antiparkinsonbehandlingen för att undvika dyskinesier och minska on-offproblematiken. Därutöver finns en rad praktiska råd om fysisk aktivitet, vätskebalans, kost, omvårdnad etc. men också mer specifika tips med varierande evidensgrad som t.ex. botulinumtoxininjektioner i parotiskörtlarna mot dreglingsproblematik. Man går också igenom vilka psykofarmaka som är lämpliga respektive olämpliga vid depression och sömnstörningar. Återigen vill jag hänvisa direkt till behandlingsrekommendationerna och bakgrundsdokumentationen som lättast hittas på nätet.

Från Jämtlands läns läkemedelskommitté var Pierre de Flon och jag med när Läkemedelsverket presenterade de

nya rekommendationerna vid ett möte på Arlanda i maj 2008. Min personliga behållning av presentationen, dvs. det jag som icke neurolog framför allt tog med mig hem, var

dels betoningen av de icke motoriska komponenterna i sjukdomsbilden och dels vikten av att starta tidigt med symptomlindrande behandling.

Källa:
Information från Läke medelsverket 2:2008.
www.lakemedelsverket.se

Apotekets nationella telefonreceptur

Apoteket AB erbjuder förskrivare en tjänst som innebär central mottagning av telefonrecept och telefonrekvisitioner. Förskrivare som ansluter sig till tjänsten kan ringa in telefonrecept och telefonrekvisitioner till alla apotek i Sverige via ett enda telefonnummer (tfn 0771-210210) och ett enda samtal dygnet runt årets alla dagar.

För att bli ansluten måste förskrivaren ha svensk behörighet att förskriva och rekvirera läkemedel samt ha skickat in

anmälningsblankett fullständigt ifylld. Anmälningsblanketten och övrig information erhålls via apotekets hemsida, [Apoteket.se](http://www.apoteket.se) (vårdpersonal/blanketter/nationell telefonreceptur).
<http://www.apoteket.se/rd/d/3538/a/6449>

När förskrivare skickat in anmälningsblanketten och blivit godkänd av Apoteket erhåller förskrivaren en 7 siffrig PIN-kod per post. Koden används för

att kunna identifiera sig i talsvar. Recept/rekvisition som tas emot av den nationella recepturen registreras direkt i apotekets datorsystem och blir därefter tillgängliga på det utlämnande apoteket.

Förutom att ta emot recept/rekvisitioner kan den nationella recepturen ge information om läkemedel, priser, lager, författningar, ge teknisk support, samt ta emot synpunkter och klagomål. De kan även ge upplysningar om öppettider på olika apotek runt om i Sverige.