

JÄMTmedel



Informationsblad från Läkemedelskommittén i Jämtlands län

ÅRGÅNG 38 • NR 2 • JUNI 2013

UR INNEHÅLLET:

Fortsatt minskad förskrivning av antibiotika i Jämtland-Härjedalen 4

Urinvägsinfektioner hos män 7

Vad tillför CRP vid pneumoni-diagnostik i primärvården? 11

Risker med COX-hämmare 12

INNEHÅLL

Surrogatmått	3
Fortsatt minskad förskrivning av antibiotika i Jämtland och Härjedalen	4
Urinvägsinfektioner hos män	7
Subventionsbegränsningar inom förmånen	8
Vad tillför CRP vid pneumoni-diagnostik i primärvården?	11
Risker med COX-hämmare	12

OMSLAGSFOTO: GUDRUN ROS

JÄMTmedel

Informationsblad från Läke-medelskommittén i Jämtlands läns landsting

www.jll.se/lakemedel

REDAKTÖR OCH ANSVARIG UTGIVARE Per Magnusson

REDAKTION Järpens hälsocentral • Skolvägen 29 • 830 05 Järpen • per.magnusson@jll.se

GRAFISK FORM Gudrun Ros grafisk form

TRYCK Landstingstryckeriet, Östersund 2013

Ordförande har ordet

Surrogatmått

PER MAGNUSSON, ORDFÖRANDE I LÄKEMEDELSKOMMITTÉN, DISTRIKTLÄKARE JÄRPENS HÄLSOCENTRAL

Vid kliniska prövningar av nya läkemedel används ofta surrogatmått i stället för verklig effekt på hälsan för patienterna. På det sättet krävs betydligt färre försökspersoner. Ett surrogatmått kan vara blodtryck eller ett labvärde (exempelvis HbA1c). Läkemedelsmyndigheter accepterar effekt på surrogatmått som grund för godkännande av läkemedel för försäljning. Men det innebär inte alltid en garanti för positiv effekt på patienters hälsa (se exempel i tabell).

Surrogatmått är förföriska då de ofta är den parameter man använder i kliniken för att följa behandlingseffekt. Det blir därmed lätt att dra slutsatsen att om ett läkemedel påverkar surrogatmålet ger det även

bättre hälsa. Det underliggande antagandet är att biologin är förutsebar och att det finns robusta mekanistiska skäl att tro att en behandling kommer att vara effektiv. Detta utnyttjas i läkemedelsreklam där läsaren förväntas göra ett slutledningsprång från att ett läkemedel påverkar t.ex. kolesterolvärdet till att det då även minskar risken för hjärtinfarkt.

REFERENS

Svensson S et al. Surrogate Outcomes in Clinical Trials. A Cautionary Tale. JAMA INTERN MED VOL 173 (NO. 8), APR 22, 2013.

<http://korta.nu/2i9v6>

Exempel på läkemedel vars godkännande baserades på effekt på surrogatmått men som senare visat sig vara skadliga

Läkemedel	Indikation	Effekt på surrogatmått	Verklig effekt
Clofibrate (Atromidin)	Förhöjt kolesterol hos friska män	Sänker kolesterol	Ökad mortalitet
Doxazosin (Alfadil)	Hypertoni	Sänker blodtrycket	Ger ökad risk för hjärtsvikt
Erythropoietin	Anemi p.g.a. njursvikt	Höjt hemoglobin till >120	Ökad mortalitet
Östrogen+gestagen	Kardiovaskulär prevention till postmenopausala kvinnor	Sänkt LDL-kolesterol och höjt HDL-kolesterol	Ökad kardiovaskulär sjuklighet och bröstcancer
Flecainide (Tambocor)	Prematura ventikulära slag efter hjärtinfarkt	Minskar ventikulära extraslag	Ökad mortalitet
Fluorid	Frakturprevention till postmenopausala kvinnor	Ökad bentäthet	Ökad risk för ickevertebrala frakturer
Milrinon	Svår hjärtsvikt	Ökad hjärtkontraktilitet	Ökad mortalitet
Rosiglitazone (Avandia)	Typ-2 diabetes	Sänker HbA1c	Ökad risk för hjärtinfarkt

Exempel på läkemedel som är godkända idag baserat på surrogatmått men som inte har kunnat visa effekt på minskad sjuklighet eller dödlighet.

Läkemedel	Indikation	Effekt på surrogatmått
Sitagliptin (Januvia)	Diabetes typ 2	Sänker HbA1c
Liraglutide (Victosa)	Diabetes typ 2	Sänker HbA1c
Ezetimib (Ezetrol)	Hyperkolesterolemi	Sänker s-kolesterol

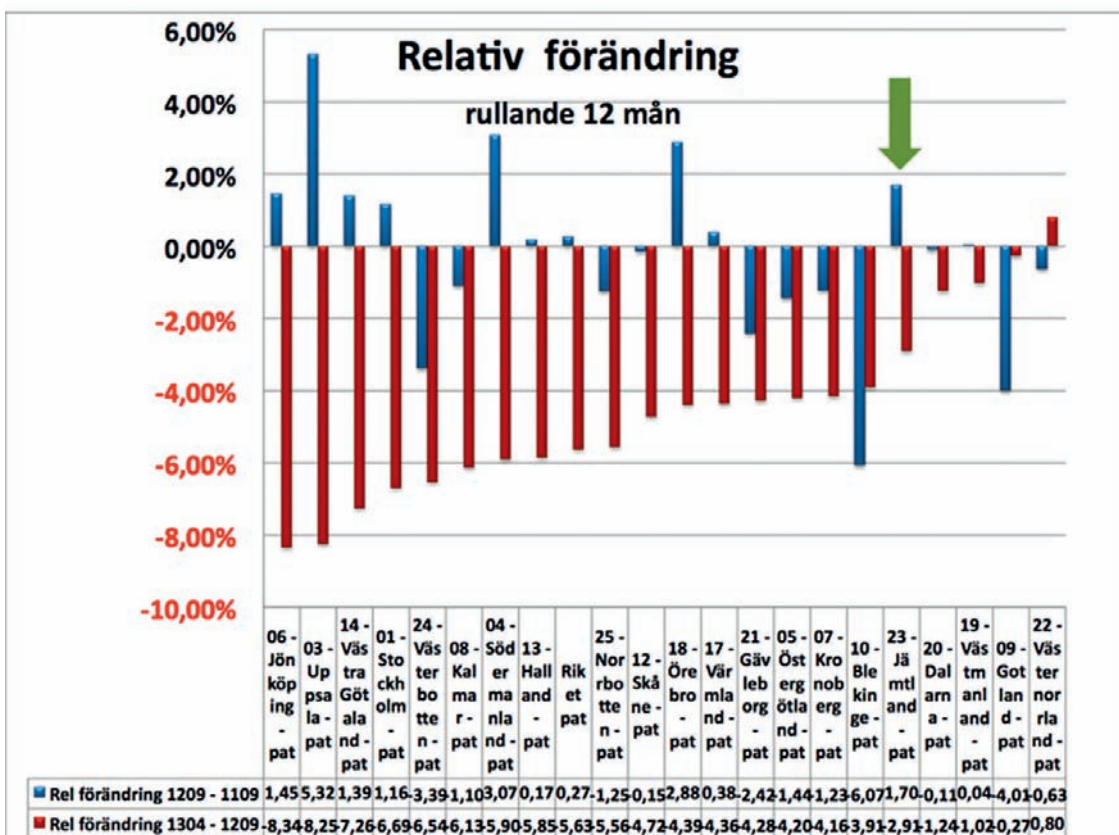
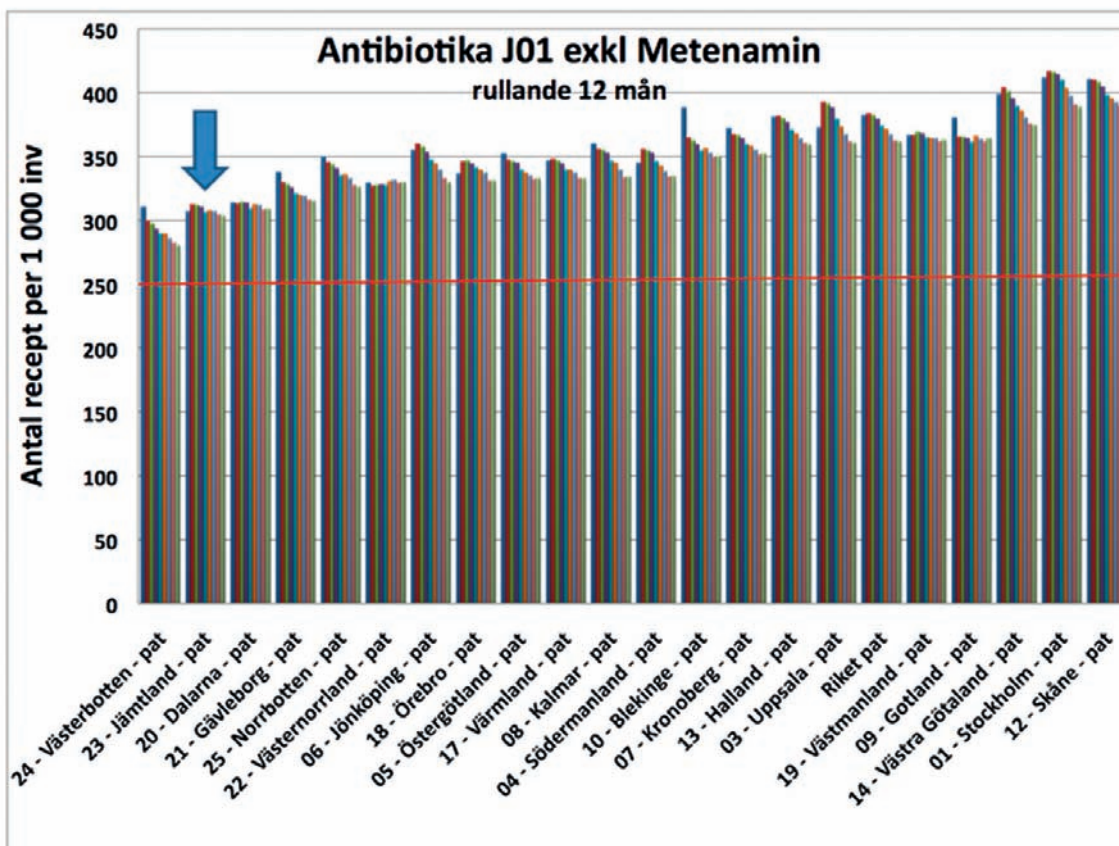
Fortsatt minskad förskrivning av antibiotika i Jämtland och Härjedalen

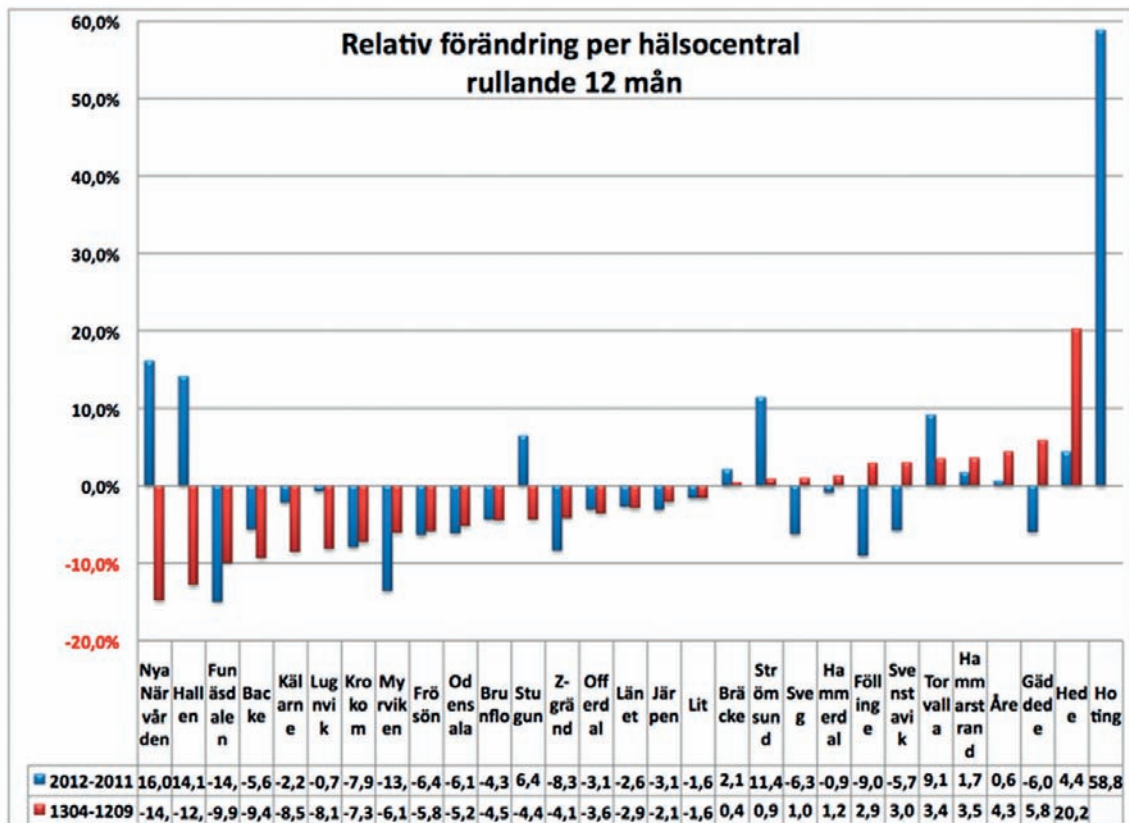
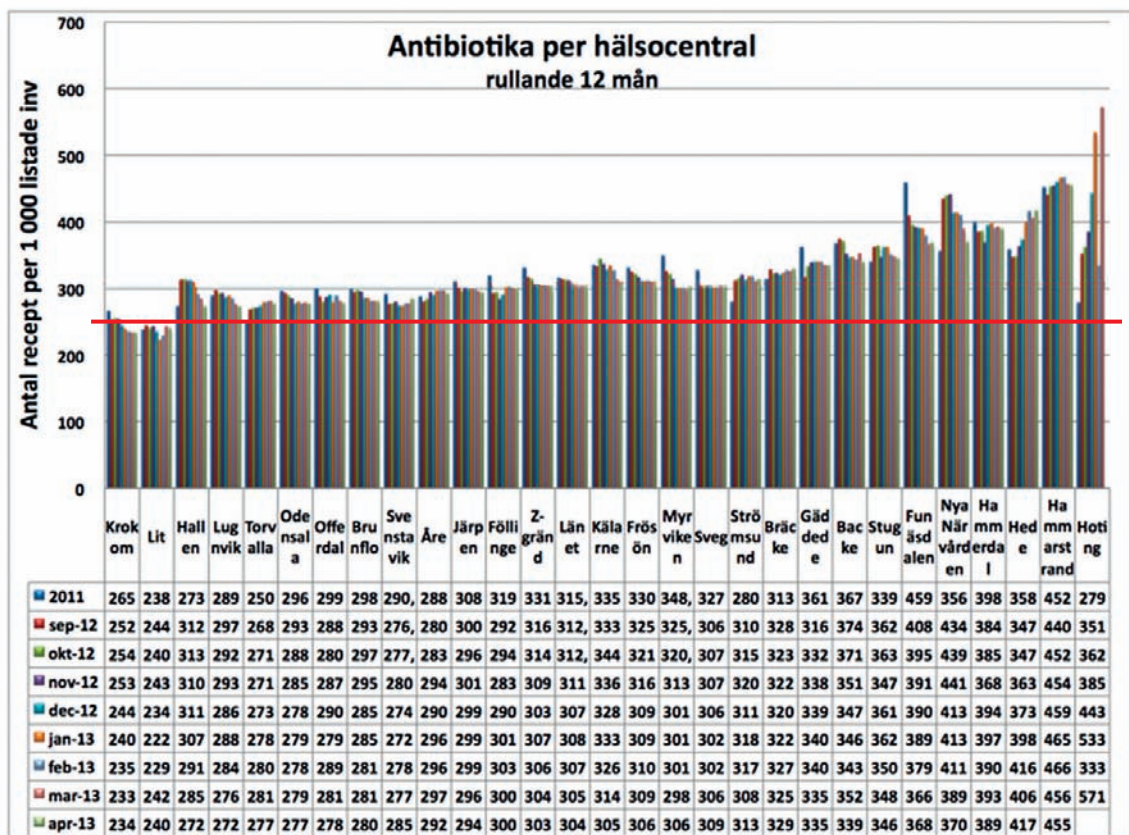
LARS-ERIK OLOFSSON, ÖVERLÄKARE INFEKTIONSKLINIKEN ÖSTERSUND

Under april månad förskrevs 303 recept per 1000 invånare och år i vårt område. Detta är en minskning med tre procent jämfört med oktober 2012. Det sker en minskad förskrivning i stort sett alla landsting i Sverige liksom i de flesta kommuner i Jämtland-Härjedalen, se tabell.

Statistik vad gäller antibiotikaförskrivning kan hämtas varje månad via Dive Port (i högra spalten på Insidan) under rubrik Läkemedel.







Urinvägsinfektioner hos män

– aktuellt kunskapsläge mot bakgrund av ökad antibiotikaresistens

GUNNAR NILSSON, DISTRIKTLÄKARE MYRVIKENS HÄLSOCENTRAL, MEDLEM I EXPERTGRUPP INFEKTIONER

Rekommendationer från ett expertmöte i november 2011, med företrädare från experter inom allmänmedicin, mikrobiologi, infektion och urologi, samt medverkande från Läke-medelsverket och Smittskyddsinstitutet:

<http://smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/antibiotika-och-varldhygien/urinvagsinfektion-hos-man-2012-101-12.pdf>

I Sverige sker i dag en ökad resistensutveckling bland gramnegativa bakterier som kan orsaka urinvägsinfektioner hos män. Vid behandling av urinvägsinfektion (UVI) hos män används i dag endast ett fåtal olika antibiotikasorter, vilket medför en ökad resistensutveckling, med minskade möjligheter för behandling på sikt. Detta problem berör behandling av män med UVI både i öppenvården och efter urologiska operationer, till exempel prostatabiopsi. Resistensen mot ciprofloxacin beräknas till tio till tjugo procent hos kolibakterier (*E coli*) som är den vanligaste orsaken till UVI, hos både män och kvinnor.

Efter mötet enades expertgruppen om följande rekommendationer i ett konsensusdokument, som återges i något förkortat skick.

1. Urinprov för odling och resistensbestämning bör alltid tas innan man påbörjar behandling av män med misstänkt UVI.

Jämfört med kvinnor förekommer en ökad andel av andra bakterietyper än *E coli* hos män med UVI och resistenta bakterier är vanligare.

2. Ökad resistens visar att det blir allt viktigare att undvika onödig antibiotikabehandling. Det behövs bättre diagnostiska markörer för att särskilja asymtomatisk bakteruri (ABU) och afebril symtomgivande UVI hos äldre män.

Hos äldre män är det relativt vanligt med icke infektionsutlösta irritativa symtom från nedre urinvägarna. Många äldre har också bakterier i urinen som inte orsakar symtom (ABU).

3. Vid UVI hos en feberfri patient kan man ofta avvakta odlingssvaret innan man påbörjar behandling. Ibland är det på grund av besvärande symtom inte rimligt att vänta. I dessa fall kan behandling ges i avvaktan på odlingssvar.

Odlingssvar är viktigt för att kunna styrka bakteriell orsak och för att kunna välja rätt sorts antibiotikum.

4. Expertgruppen ansåg att man bör kunna behandla feberfria män med symtomgivande UVI med nitrofurantoin eller pivmecillinam. Man bör alltid följa upp effekten av en sådan behandling. Den behandlade mannen ska informeras om att återkomma vid förvärrade symtom eller om besvären ej viker (oavsett vilken typ av UVI som behandlas).

Expertgruppen menade att det är okänt hur ofta prostata är infekterad vid UVI hos afebrila män med symtom. De preparat som rekommenderas för kvinnor med cystit (nitrofurantoin eller pivmecillinam) ger en hög antibakteriell aktivitet i urinen och har fortfarande låg resistensförekomst hos kolibakterier. Anledningen till att använda dessa preparat är den besvärande resistensutvecklingen hos gramnegativa bakterier.

Subventionsbegränsningar inom förmånen

KARIN LINDGREN, LÄKEMEDELSSTRATEG, LEDAMOT I LÄKEMEDELSKOMMITTÉN

Drygt tio procent av alla läkemedel som säljs inom högkostnadsskyddet har någon form av subventionsbegränsning. Vissa läkemedel är enbart kostnadseffektiva vid en viss typ av användning. Det innebär att läkemedlet endast ingår i förmånen för ett visst användningsområde eller om behandlingsmålet inte nåtts med andra läkemedel. Förskrivaren markerar på receptet

om förutsättningarna för förmån är uppfyllda. I läkemedelsmodulen i VAS skriver man då »R« för rabatt i rutan för förmån.

I läkemedelsmodulens varuregister är subventionsbegränsningen markerad (F), dvs. F med en parentes omkring.

F = Förmån
(F) = Begränsad förmån
EF = Ej förmån

Varuregister								
Sök: LYRICA		Läkemedelsnamn						
Läkemedel	Styrka	Läkemedelsform	Varumr	Förpackning	Bek nivå	Förmån	Förmånspris	S
LYRICA	100 mg	Kapsel, hård	019961	84 kapsel/kapslar	2	(F)	677.50	
LYRICA	150 mg	Kapsel, hård	016315	56 kapsel/kapslar	2	(F)	683.00	
LYRICA	150 mg	Kapsel, hård	025120	200 kapsel/kapslar	2	(F)	2317.50	
LYRICA	150 mg	Kapsel, hård	080088	56 kapsel/kapslar	2	(F)	681.50	
LYRICA	225 mg	Kapsel, hård	050614	56 styck	2	(F)	882.50	
LYRICA	25 mg	Kapsel, hård	016395	56 kapsel/kapslar	2	(F)	214.00	
LYRICA	300 mg	Kapsel, hård	016323	56 kapsel/kapslar	2	(F)	1003.00	
LYRICA	300 mg	Kapsel, hård	025112	200 kapsel/kapslar	2	(F)	3461.00	
LYRICA	300 mg	Kapsel, hård	088751	56 kapsel/kapslar	2	(F)	1000.50	
LYRICA	300 mg	Kapsel, hård	162317	56 kapsel/kapslar	2	(F)	1001.50	
Välj	Förpackning	Info	Stäng					

För att läsa TLV:s begränsningstext trycker man på knappen »info« och ser då denna bild där man kan behöva skrolla för att läsa hela texten:

LÄKEMEDEL									
Nplid	: 20040706000014	Nplpackid	: 20040901101233						
Varunummer	: 019961	ATC-kod	: N03AX16						
Läkemedel	LYRICA								
Läkemedelsform	Kapsel, hård								
Styrka numerisk	: 100.000	Styrka alfanumerisk	: 100 mg						
Enhet styrka	: MG								
Beskrivning									
Förskrivningsrätt	Läkare, Veterinär								
Receptbelagt	: Ja	Innehåller latex	: Nej						
Förpackningsstorlek	84 kapsel/kapslar								
Förpackningsbesk	Blister, 84 kapslar								
Tillverkare	Pfizer Ltd								
Rekommenderat	: Ja	Noll-rekommenderat							
Rekommendation	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapi</th> <th>Rek nivå</th> <th>Alt ATC-kod</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Smärta</td> <td>2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Terapi	Rek nivå	Alt ATC-kod	Smärta	2	
Terapi	Rek nivå	Alt ATC-kod							
Smärta	2								
Kommentar rekommendation	Om förstahandsmedel givit effekt men oacceptabla biverkningar kan								
Kommentar terapi									
Indikation	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Indikation</th> <th>Indikationsnivå</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neuropatiska smärtillstånd</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Andrahandsmedel</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>			Indikation	Indikationsnivå	Neuropatiska smärtillstånd	1	Andrahandsmedel	2
Indikation	Indikationsnivå								
Neuropatiska smärtillstånd	1								
Andrahandsmedel	2								
Kommentar indikation									

För Lyrica lyder hela texten:

Lyrica subventioneras

- *Vid epilepsi*
- *Vid neuropatisk smärta endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl*
- *Vid generaliserat ångestsyndrom endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl.*

En av förutsättningarna för att utbyte på apotek ska kunna ske är att det läkemedel som står på receptet

ingår i högkostnadsskyddet. Läkemedelsförpackningar markerade med »EF« i läkemedelsmodulens varuregister ingår inte i förmånen. De läkemedlen får patienten betala hela kostnaden för om det inte skrivs ett nytt recept med ett läkemedel som ingår i förmånen.

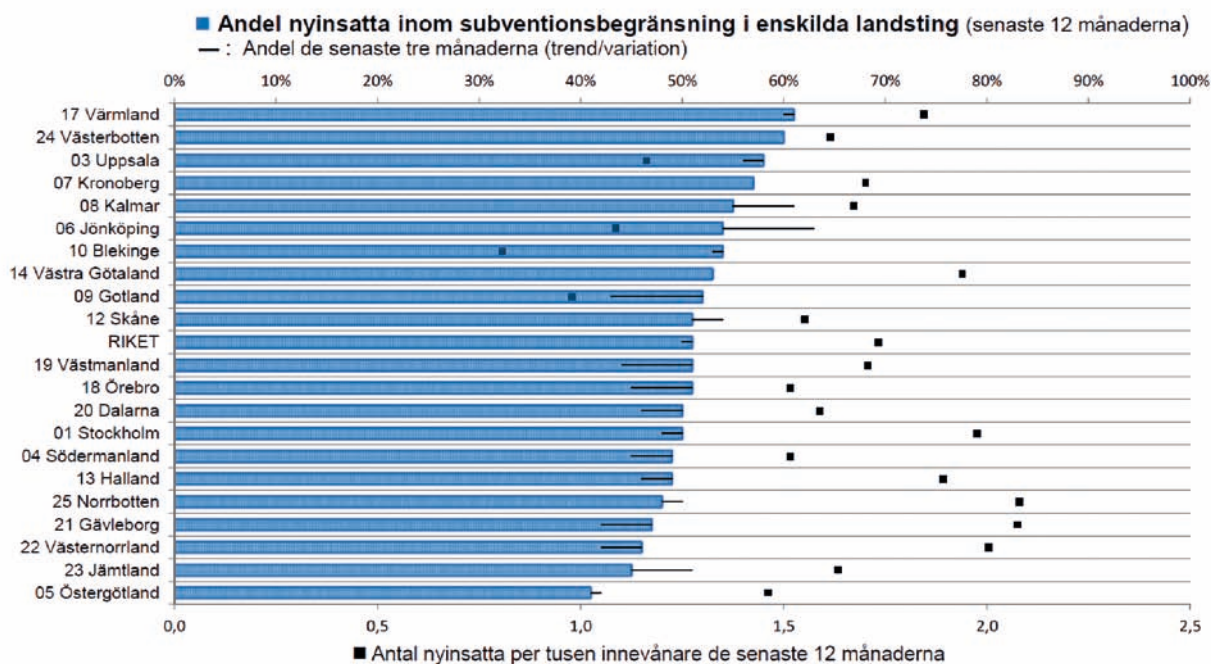
Hur efterlevs förmånsbegränsningarna

Tilv, tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, har undersökt hur väl subventionsbegränsningarna efterföljs baserat på data från läkemedelsregistret på Socialstyrelsen. Målet med arbetet är dels att öka medvetenheten för begränsningarna eftersom det frigör pengar som kan användas till andra områden inom hälso- och sjukvården, samt att utvärdera det enskilda läkemedlets

subvention. TLV har valt att granska efterlevnaden vid nyinsättning. De har dock inte tillgång till indikation, vilket gör analysen svårtolkad.

Undersökningen av följsamheten till subventionsbegränsningar har riktats in på Lyrica, Targiniq, Palexia Depot, Voxra, Ezetrol, Crestor, Januvia, Lantus Levemir, Valdoxan och Victoza. Resultatet visar dels att följsamheten skiljer sig åt mellan landstingen och Jämtlands läns landstings följsamhet varierar beroende på läkemedel/läkemedelsgrupper.

TLV bedömer att nivån på följsamheten för Lyrica borde ligga på cirka 60 procent, utifrån att de »bästa« landstingen ligger på den nivån. Genomsnittet i riket är cirka 51 procent, medan följsamheten i Jämtlands läns landsting är cirka 45 procent. Besparingspotential av kostnaderna beräknades till cirka 10 miljoner per år om landstingen följde begränsningen lika bra som Värmland, Västerbotten och Uppsala län. Nedan redovisas den nationella jämförelsen för Lyrica.



Läs mera på www.tlv.se/efterlevnad

Vad tillför CRP vid pneumonidiagnostik i primärvården?

GUNNAR NILSSON, DISTRIKTLÄKARE MYRVIKENS HÄLSOCENTRAL, MEDLEM I EXPERTGRUPP INFEKTIONER

Värdet av CRP och procalcitonin, som tillägg till symtom och kliniska undersökningsfynd, vid pneumonidiagnostik i primärvården, belystes i en studie publicerad i tidskriften BMJ april 2013. Studien utgår från primärvårdspatienter i Nederländerna, England och Wales och omfattade 2820 vuxna personer, som sökte primärvårdsläkare för akut hosta. Av dessa hade 140 personer (5 procent) pneumoni, som bekräftades med lungröntgen.

I studien undersöktes betydelsen av symtom, kliniska undersökningsfynd och proverna C-reaktivt protein (CRP) eller procalcitonin, som tillägg. Förutom CRP och procalcitonin undersöktes betydelsen av 23 olika kliniska variabler i en regressionsanalys, en i sänder och flera på en gång (multivariat). Referensmetod var lungröntgen. Studieresultaten kvalitetstestades (validerades) inom studiegruppen och överensstämelsen mellan olika bedömares lungröntgensvar värderades med statistisk metod. Överensstämelsen för normal lungröntgen var god (94 procent), men sämre när röntgen talade för pneumoni (49 procent).

De symtom och tecken som talade för pneumoni var: andfåddhet, nedsatta andningsljud, lungrassel, puls > 100 och kroppstemperatur > 37,8 samt frånvaro av snuvssymtom. Därtill testades värdet av CRP i nivåerna > 20, 30, 50 och 100 samt procalcitonin i olika nivåer. Något förvånande så tillförde snabb andningsfrekvens (> 24 andetag per minut) ingen ytterligare information, till den kliniska diagnostiken. Baserat på den statistiska modellen konstruerade man en poängtabell i tre grup-

per: låg risk, intermediär risk och hög risk för pneumoni. Patienter i högriskgruppen hade tre eller fler av variablerna, till exempel feber, nedsatta andningsljud och lungrassel. Patienter i mellangruppen hade en till två variabler, till exempel andfåddhet och feber > 37,8. Lågriskgruppen hade ingen av de sex variablerna.

Efter tillägg av CRP > 30 mg/L som brytpunkt, var andelen med pneumoni i lågriskgruppen 0,7 procent, i mellangruppen 4 procent och i högriskgruppen 18 procent. Procalcitonin tillförde inget till de övriga fynden. CRP var värdefullt främst i mellangruppen, med en eller två kliniska tecken.

Slutsats

Vid ett eller två kliniska tecken på pneumoni, kan CRP > 30 bidra till en säkrare diagnos. Vid mycket låg eller hög klinisk sannolikhet tillför CRP inget för att ställa diagnosen pneumoni. Studien berörde inte att både bakteriella och virusorsakade lunginflammationer kan ge lungröntgenförändringar. Av de 140 pneumonipatienterna hade 54 ett CRP < 20 mg/L, vilket visar att CRP ska användas tillsammans med kliniska undersökningsfynd – inte som ett prov för att sortera patienter för en läkarbedömning.

REFERENS

van Vugt SF et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study BMJ 2013;346:f2450
<http://korta.nu/ol6nt>

Risker med COX-hämmare

PER MAGNUSSON, DISTRIKTLÄKARE JÄRPENS HÄLSOCENTRAL, ORDFÖRANDE I LÄKEMEDELSKOMMITTÉN

En ny omfattande metaanalys av studier på COX-hämmare (coxiber och vanliga NSAID) har publicerats. Naproxen tycks vara minst riskabel ur hjärt-kärlsynpunkt. Ingen ökad risk för hjärtinfarkt eller död på grund av hjärtkärlhändelser sågs med naproxen 500 mg x 2. Alla COX-hämmare ökar risken för magsår/magblödning två till fyra gånger och fördubblar risken för hjärtsvikt.

Över 600 kliniska studier med över 300 000 patienter ingår i den nya metaanalysen som inkluderar randomiserade studier som jämfört COX-hämmare med placebo eller andra COX-hämmare och där även individdata analyserats. Man hittade tillräckligt med data för analys av rofecoxib, celecoxib, diklofenak, ibuprofen och naproxen men inget tyder på att andra COX-hämmare skulle vara säkrare.

Resultat

Total dödlighet ökade signifikant av coxiber med 22 procent. Coxiber ökade risken för allvarlig hjärtkärlhändelse 37 procent och risken för kardiovaskulär död med 58 procent. Det var ingen skillnad mellan celecoxib och rofecoxib, för etorixoxib var data otillräckliga men inget talade för att den var säkrare. För diklofenak var ökningen 41 procent respektive 65 procent. Främst gällde det ökning av hjärtinfarkter. Ibuprofen ökade risken för hjärtinfarkt med 122 procent, möjligen till en del beroende på interaktionen som minskar effekten av lågdos ASA som 20 procent av patienterna stod på.

Naproxen i dosen 500 mg x 2 gav ingen ökning av totala hjärtkärlhändelser eller hjärtinfarkter. Det kan förklaras av tillräcklig COX-1 hämmande effekt stor del av dygnet, vilket medför att naproxen åtminstone delvis har samma effekt som lågdos ASA. För patienter som redan stod på lågdos ASA fanns inte tillräckliga data, här ger kanske naproxen ökad risk för hjärtkärlhändelser. Det är även osäkert om lägre doser naproxen ger samma resultat. Inget tyder på att naproxen skyddar mot hjärtinfarkt på samma sätt som lågdos ASA.

Alla COX-hämmare fördubblade risken att drabbas av hjärtsvikt som krävde sjukhusvård. Denna biverkan beror på COX-2 hämning och är sannolikt dosberoende. Man fann ingen ökad risk för stroke i denna studie men antalet händelser var litet.

Jämfört med placebo ökade risken för magsår/magblödning med cirka 80 procent med coxiber och cirka 400 procent med ibuprofen och naproxen. Risken uppträder redan tidigt under behandlingstiden. Dödligheten vid denna biverkan var dock låg, cirka två procent.

Den absoluta risken för biverkningar varierar med vilken risk patienten har från början. För patienter med hög risk för hjärtkärlsjukdom (två procent årlig risk för allvarlig hjärtkärlhändelse) gav coxiber, diklofenak och ibuprofen årligen sju till nio fler hjärtkärlhändelser per tusen patienter (varav två till tre dödsfall). För patienter med låg initial risk för hjärtkärlsjukdom var den absoluta riskökningen liten, två extra fall av hjärtkärlhändelser årligen per tusen patienter.

Slutsats

Om COX-hämmare måste användas bör man välja naproxen, särskilt till patienter med ökad risk för hjärtkärlsjukdom. Möjligen är dosen 500 mg x 2 att föredra förutsatt att risken för hjärtsvikt inte är stor. Alla bör få tillägg av protonpumpshämmare och behandlingstiden bör vara kortast möjlig.

REFERENS

Coxib and traditional NSAD Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. The Lancet Published online May 30 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9
<http://korta.nu/675c9>

COX-hämmare som omnämns i studien och perorala beredningars handelsnamn i Sverige:

- Ibuprofen (Ipren, Brufen, Ibumetin, Nurofen, Ibumax, Burana)
- Naproxen (Pronaxen, Naprosyn, Vimovo)
- Diklofenak (Eeze, Voltaren, Arthrotec, Dicuno, Eezeneo)
- Etoricoxib (Arcoxia, Tauxib, Turox)
- Celecoxib (Celebra, Celebrex)
- Rofecoxib (Vioxx) (avregistrerat)