

Läkemedelsbulletinen

Årgång 23 | Nummer 2 | April 2023

Sommar i sikte



Inom läkemedelsområdet händer det oavsett årstid många intressanta saker men visst är det ibland härligt med årstidsväxlingar. När fjolårets vissna löv har ersatts med ny växtlighet är det lätt att känna framtidstro. Jag hoppas att läkemedelsbulletinen kan väcka ditt intresse och nyfikenhet!

I detta nummer av Bulletinen finns en mycket aktuell artikel om kolesterolsänkande behandling. Behandling med kolesterolsänkande läkemedel är aktuell både som primärprevention och sekundärprevention vid aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom samt vid familjära lipidrubbnings. Goda levnadsvanor kan sänka kolesterolnivåerna en del men detta är sällan tillräckligt utan bör i de flesta fall kombineras med läkemedel. De nyare läkemedlen inom klassen PCSK9-hämmare är effektiva men relativt dyra, har begränsad subvention och behandling i regionen ska initieras inom specialistvården.

Försäljningen av antibiotika fortsatte att öka under 2022 efter en kraftig nedgång under pandemin. Antibiotikaresistensutvecklingen är ett av vår tids största hot mot global hälsa. All antibiotikaanvändning driver utvecklingen och därför är det viktigt att antibiotika används rationellt - bara när det behövs och på rätt sätt. Det är därför viktigt med ett fortsatt fokus på att följa behandlingsrekommendationerna. Läs gärna avsnittet (se sid 8) om uppdaterade rekommendationer avseende antibiotikabehandling.

Bristande tillgång på läkemedel är ett problem som tyvärr har ökat och skapar mycket oro, frustration och merarbete för patienter och vården. Många av orsakerna är globala och vi i Sverige är långt ifrån ensamma om att uppleva en ökad osäkerhet avseende läkemedelstillgång. Det finns behov av bättre nationell samordning och många aktörer samarbetar för att förbättra tillgången på läkemedel och underlätta hanteringen av bristsituationer. Övrigt högt efterfrågan kan vara en orsak till läkemedelsbrist. Ett exempel är off-label-användning som kan ha bidragit till den problematiska brist på GLP-1-analoger som har uppstått, se sid 9.

Det finns ett stort behov av effektiva behandlingar för den vanliga och allvarliga demenssjukdomen Alzheimers sjukdom. Jag hoppas att lecanemab och andra läkemedel som

kommer mot Alzheimers sjukdom blir de genombrott som patienter, närstående och vården behöver. I dag kan det dock vara ett problem om företagets marknadsföring leder till förväntningar hos patienter och närstående som kanske inte kan infrias. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA beslutade i januari enligt processen "accelerated approval" att lecanemab får säljas men FDA betonar i sitt beslut att de inte baserat beslutet på data från kliniska studier kring balans mellan effekt och säkerhet. Vilken nytta ett nytt läkemedel som lecanemab kan ge i form av balans mellan nytta och risk vet vi alltså inte förrän tidigast efter det att den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har gjort en samlad bedömning av all kunskap kring läkemedlet. Att detta är fallet för i princip alla nya läkemedel är en viktig brasklapp som inte får glömmas bort i rapportering kring nya läkemedelsbehandlingar. Läs gärna i detta nummer den intressanta artikeln om lecanemab. En nyanserad beskrivning där såväl möjliga fördelar som risker beskrivs.

Sedan 2014 har trepartsöverläggningar mellan TLV, läkemedelsföretag och regioner fått en allt större betydelse för prissättningen av läkemedel. En trepartsöverläggning kan resultera i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna, där ett läkemedelsföretag kan åta sig att betala en del av kostnaden för ett visst läkemedel i form av återbäring. Vid beslut om subvention beaktar TLV kostnaden efter återbäring. Inge Eriksson skriver om situationen kring hemliga avtal på sid 14-15. Utmaningen är att hitta ett långsiktigt hållbart system som möjliggör en samhällsekonomiskt effektiv användning av läkemedel och följer den etiska plattformen för prioriteringar som gäller inom hälso- och sjukvården samtidigt som läkemedelskostnaderna kan hållas på en rimlig nivå. Utgångspunkten är att samhällets resurser är begränsade och den hälsovinna som uppstår av nya behandlingar behöver ställas mot den situation som uppstår om annan vård trängs undan.

Många sjukvårdsverksamheter har under sommaren en ansträngd situation – utmaningar som också kan leda till nya samarbeten och arbetssätt. Ha en riktigt skön sommar med välförtjänt ledighet under semesterveckor och vila mellan arbetspass. Förhoppningsvis finns tid för reflektion och att samla kraft inför hösten.

LENA OTTOSSON BIXO

Ordförande Läkemedelskommittén i Västmanland
lena.bixo@regionvastmanland.se



Kolesterolsänkande behandling

Som kardiolog träffar jag i mitt arbete dagligen patienter som är aktuella för kolesterolsänkande behandling, endera på grund av redan pågående behandling, att de borde stå på behandling eller precis ska börja med behandling. Det är inte ovanligt att dessa, oavsett egen erfarenhet eller sjukvårdsutbildning, har synpunkter på de vanligaste kolesterolsänkande läkemedlen, statinerna, och påtalar att dessa ofta ger biverkningar. Det kan innebära en pedagogisk utmaning i vår vardag.

Med stor sannolikhet är det en bekant situation även för er som är yrkesverksamma inom primärvården och för oss alla vars arbete inbegriper uppföljning av till exempel diabetes, ischemisk stroke och perifer kärlsjukdom.

Det vi inte får glömma bort när vi ger råd om kolesterolsänkning är att det också är viktigt att uppmuntra goda levnadsvanor. Med det avses såväl kost (undvik rött kött (dvs. kött från fyrfota djur), minska på socker och processad mat, öka på

frukt och grönsaker^{1,2}) som regelbunden motion (för vuxna rekommenderas pulshöjande fysisk aktivitet på måttlig till hög intensitet 150 min/vecka och muskelstärkande aktivitet som involverar kroppens större muskelgrupper, minst två dagar per vecka³). Att överkonsumtion av alkohol bör undvikas av många skäl är välkänt, detta gäller även vid hyperkolesterolemi.

Utöver ohälsosamma levnadsvanor kan samsjuklighet påverka kolesterolnivån och ge förhöjda värden, vid till exempel diabetes, hypotyreos, kolestas och nefrotiskt syndrom.

Behandlingsindikation?

Så vem är aktuell för läkemedelsbehandling för kolesterolsänkning? För att avgöra det bör kolesterolnivån mätas, och dessa värden bör värderas i relation till övrig riskprofil för aktuell patient. Lämpligen bedöms behov av läkemedelsbehandling med SCORE2 eller SCORE2-OP om personen är >70 år^{4,5}.

SCORE2/SCORE2-OP skattar både 10-årsrisken för kardiovaskulär död och icke-fatal stroke eller hjärtinfarkt i relation till patientens ålder. Vid skattning ser man om risken för aktuell patient ska betraktas som låg/måttlig/hög/mycket hög och i varje nivå av risk anges ett riktvärde för önskvärd LDL-nivå. Eftersom även faktorer som till exempel rökning och hypertoni avgör risknivå kan exempelvis rökning >20 paket/år eller blodtryck $\geq 180/110$ ge risknivå "hög risk", vilket ger indikation för kolesterolsänkande behandling med målnivå LDL $\leq 1,8$ mmol/L. Som sekundärprevention efter hjärtinfarkt är målnivå för LDL numera så låg som 1,4 mmol/L.

SCORE2/SCORE2-OP ska inte användas vid diabetes då särskilt anpassade riskinstrument vid diabetesjukdom rekommenderas, men i princip alla med diabetes mellitus typ 2 samt de över 40 år med diabetes mellitus typ 1 har indikation för behandling. Vid familjär hyperkolesterolemi, FH, bör behandlingsmål vara låga enligt nedan, oberoende av ålder/kön/blodtryck/rökning.

Det finns även kalkylatorer för SCORE2 som kan laddas ned till mobil eller användas på till exempel www.ICD.nu

Familjär hyperkolesterolemi

FH bör, särskilt i frånvaro av sekundära orsaker, misstänkas vid:

- LDL-kolesterol >5 mmol/L hos vuxna eller >4 mmol/L om under 18 år
- totalkolesterol $>7,5$ mmol/L hos vuxna eller >6 mmol/L om under 18 år
- hyperkolesterolemi med känd ärftlighet hos nära släkting
- xantom över sträcksenor hos patient eller familjemedlem

Misstanke föreligger särskilt vid tidigt insjuknande i hjärtkärlsjukdom hos patient eller familjemedlem (<55 år för man och <60 år för kvinna).

Vid FH är basbehandlingen densamma, det vill säga livsstilsrådgivning och statinbehandling. Därutöver är det ofta nödvändigt med tilläggsbehandling enligt nedan. Behandlingsmål vid FH är LDL $<1,8$ mmol/L vid etablerad hjärt-kärlsjukdom och $<2,5$ mmol/L utan hjärt-kärlsjukdom.

Statinbehandling^{6,7}

Gällande kolesterolsänkande läkemedelsbehandling är fortfarande statiner basen i behandlingen. Rosuvastatin är mest effektiv, men högsta dos (40 mg dagligen) är kontraindicerad vid måttlig-uttalad njurfunktionsnedsättning (absolut GFR <60 ml/min).

Det finns ett stort antal randomiserade, kontrollerade studier på totalt flera hundratusentals patienter med övertygande evidens för att statiner minskar risken för hjärtinfarkt, iskemisk stroke och kardiovaskulär död, utan mer än marginell risk för allvarlig biverkning.

Vid intolerabla biverkningar kan det vara värt ett försök att göra uppehåll under några veckor och därefter återuppta behandlingen i extremt låg dos, till exempel rosuvastatin 10 mg en tablett per vecka, efter några veckor öka till en tablett två gånger per vecka (således med tre-fyra dagars intervall), efter ytterligare några veckor öka till en tablett varannan dag. Därefter fortsatt upptrappning på liknande sätt med sikte på daglig behandling och helst i högre styrka.

När patienten börjar förnimma den biverkning som föranledde uppehållet får dosminskning göras till närmast föregående dosering som förhoppningsvis tolereras även på längre sikt. Provtagning av lipidstatus bör göras efter några veckors behandling på tolerabel dos och utvärdering av huruvida aktuell behandling ger tillräcklig effekt eller om ytterligare lipid-sänkande preparat bör adderas.

Om statinbehandling inte räcker^{6,7}

I första hand tillägg av ezetimib om statinbehandling inte räcker. Det föreligger starkt vetenskapligt stöd för tillägg av ezetimib till statinbehandling sekundärprofylaktiskt, det vill säga det minskar risken för återinsjuknande i hjärtinfarkt. Däremot har det inte påvisats minskad risk för förtida död. Om statin inte tolereras alls kan ändå behandling med ezetimib insättas, individuellt hur mycket effekt det ger. Fibrater kan övervägas som tillägg eller om statin ej tolereras.

PCSK9-hämmare, tillgängliga preparat är Repatha och Praluent, är monoklonala antikroppar som minskar mängden LDL i blodet genom att minska nedbrytningen av LDL-receptorer. Båda preparaten administreras lika, subkutant varannan vecka. Preparaten är dyra och används när ovanstående preparat inte ger tillräcklig effekt, såsom till exempel vid FH där de kan ges från 10 års ålder. Endast Repatha har denna indikation vid homozygot FH. Praluent kan användas vid heterozygot FH. Preparaten kan övervägas som sekundärprofylax när målvärde inte nås med kombinationen statin och ezetimib eller då dessa är kontraindicerade eller ger intolerabla biverkningar. Behandling med PCSK9-hämmare ska initieras inom specialistvården, liksom fortsatt receptförnyelse, men dessa patienter ska kunna ha sina kontroller inom primärvården. PCSK9 är en förkortning av proproteinconvertas subtilisin/kexin typ 9, om någon undrar.



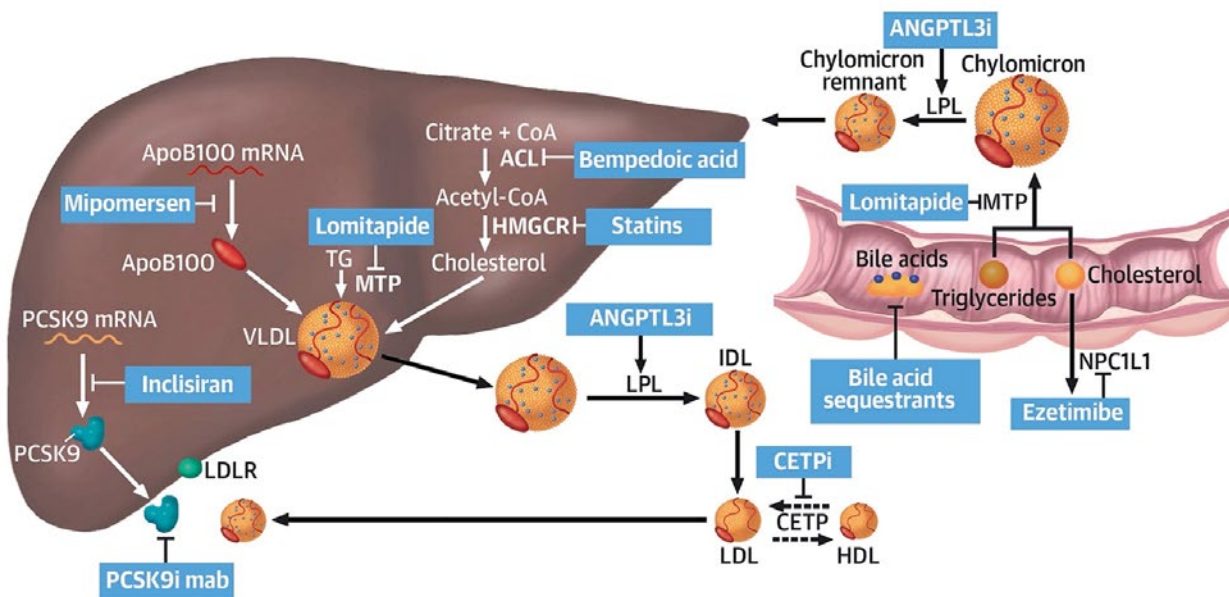
SCORE2 för skattning av 10-årsrisken för kardiovaskulär händelse

Systoliskt blodtryck (mm Hg)	Kvinnor								Ålder (år)	Män							
	Icke-rökare				Rökare					Icke-rökare				Rökare			
160-179	10	10	11	12	15	16	17	18	65-69	14	15	17	18	20	22	23	25
140-159	8	9	9	9	13	13	14	15		12	13	14	15	17	18	20	21
120-139	7	7	7	8	10	11	12	12		10	11	12	13	14	15	17	18
100-119	5	6	6	6	9	9	9	10		8	9	10	10	12	13	14	15
160-179	7	8	8	9	12	13	14	15	60-64	11	12	13	15	17	18	20	22
140-159	6	6	7	7	10	11	11	12		9	10	11	12	14	15	17	18
120-139	5	5	5	6	8	8	9	10		7	8	9	10	11	13	14	15
100-119	4	4	4	5	6	7	7	8		6	7	7	8	9	10	11	12
160-179	5	6	6	7	10	11	11	12	55-59	9	10	11	12	14	16	17	20
140-159	4	4	5	5	8	8	9	10		7	8	9	10	11	13	14	16
120-139	3	3	4	4	6	7	7	8		5	6	7	8	9	10	11	13
100-119	3	3	3	3	5	5	6	6		4	5	6	6	7	8	9	10
160-179	4	4	5	5	8	8	9	10	50-54	7	8	9	10	11	13	15	17
140-159	3	3	4	4	6	6	7	8		5	6	7	8	9	10	12	14
120-139	2	2	3	3	5	5	6	6		4	5	5	6	7	8	9	11
100-119	2	2	2	2	3	4	4	5		3	4	4	5	5	6	7	8
160-179	3	3	3	4	6	7	8	9	45-49	5	6	7	8	9	11	13	15
140-159	2	2	3	3	5	5	6	6		4	5	5	6	7	8	10	12
120-139	2	2	2	2	3	4	4	5		3	4	4	5	5	7	8	9
100-119	1	1	1	2	3	3	3	4		2	3	3	4	4	5	6	7
160-179	2	2	3	3	5	5	6	7	40-44	4	5	6	7	8	9	11	13
140-159	1	2	2	2	3	4	5	5		3	4	4	5	6	7	8	10
120-139	1	1	1	2	3	3	3	4		2	3	3	4	4	5	6	8
100-119	1	1	1	1	2	2	2	3		2	2	2	3	3	4	5	6

3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9

< 50 år	< 2,5 procent	2,5 till < 7,5 procent	> 7,5 procent	Icke-HDL-kolesterol (mmol/l)
50-69 år	< 5 procent	5 till < 10 procent	> 10 procent	

CENTRAL ILLUSTRATION: Working Mechanisms of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Therapies



Nurmohamed, N.S. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1564-75.

Reprinted from *J Am Coll Cardiol*, 12 / 77, Nick S. Nurmohamed, Ann Marie Navar, and John J.P. Kastelein, *New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B*, 1564–1575, Copyright (2021), with permission from Elsevier.

Ytterligare preparat

Nedanstående preparat är nyare och dyra, eventuell initiering och receptförskrivning vid specialistmottagning.

Inklisiran (Leqvio) blev tillgängligt under förra året och påverkar också PCSK9-systemet genom destabilisering av mRNA för PCSK9 varvid syntesen av PCSK9 minskar. Subkutan injektion ges varje halvår (första halvåret även en injektion efter tre månader).

Högdos omega-3 fettsyror är ytterligare ett alternativ. Ikozapentetyl (Vazkepa) är en ester av omega-3 fettsyran eikosapentaensyra, som framför allt sänker triglycerider genom att hämma enzymer som syntetiserar kolesterol, fettsyror och triglycerider⁸. I studien REDUCE-IT har ikozapentetyl/Vazkepa jämförts med placebo hos statinbehandlade högriskpatienter med höga triglyceridnivåer. Studien visade kraftigt minskad risk (25 % minskning) för kardiovaskulära händelser. Detta har betraktats som överraskande god effekt då tidigare studier med omega-3 fettsyror inte alls har visat lika bra resultat. Kritiker av REDUCE-IT har hävdade att valet av mineralolja som placebo kan ha negativ påverkan på flera blodfettsmärkörer⁹, vilket åtminstone delvis skulle kunna förklara det oväntat goda resultatet.

Utvärdering av effekt

Effekt av nyinsatt/dosjusterad behandling bör kontrolleras efter 4–6 veckor. Resultatet bör värderas för att se om effekten är tillräcklig eller om ytterligare optimering bör göras.

Förväntad effekt på LDL av kolesterolsänkande behandling⁶:

- Statin i måttlig-intensiv dos: ca 30 % sänkning
- Högintensiv dos statin: ca 50 % sänkning
- Högintensiv dos statin + ezetimib: ca 65 % sänkning
- PCSK9-hämmare: ca 60 % sänkning
- Högintensiv dos statin + PCSK9-hämmare: ca 75 % sänkning
- Högintensiv dos statin + PCSK9-hämmare + ezetimib: ca 85 % sänkning

Birgitta Voldberg

Överläkare Hjärt- och akutmedicinska sektionen
birgitta.voldberg@regionvastmanland.se

Referenser

1. Uppdatering av NNR – NNR 2022 (livsmedelsverket.se)
2. Kostråden – hitta ditt sätt (livsmedelsverket.se)
3. Svenska riktlinjer för fysisk aktivitet och minskat stillasittande – Folkhälsomyndigheten (folkhalsomyndigheten.se)
4. SCORE2 and SCORE2-OP (escardio.org)
5. SCORE2 – ett uppdaterat verktyg för att skatta kardiovaskulär risk (lakartidningen.se)
6. ESC Guidelines on Dyslipidaemias (Management of) (escardio.org)
7. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård – (socialstyrelsen.se)
8. Vazkepa (ikosapentetyl) – Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)
9. Osäkerhet kring effekten av omtalad lipidsänkare (lakartidningen.se)

Steril extempore

– nu är vi i hamn och kan köra igång!

I nummer två av Läkemedelsbulletinen 2021 tillät vi oss att bli lite nostalgiska med tillbakablickar på tiden när steril extempore var en naturlig del av sjukvårdsfarmacin på i princip varje sjukhusapotek. Innan pandemin slog till började vi skönja att behovet av steril extempore ökade samtidigt som det var långa ledtider från gängse kanaler. Vi beslutade att lägga ett ärende om att renovera vårt sterilrum som legat i malpåse under många år. Efter många långa diskussioner (och förseningar) står nu vårt efterlängtrade sterilrum klart.

För att börja med steril extemporetillverkning krävs inte bara en validerad och godkänd lokal – det krävs också att alla medarbetare är validerade och godkända. Det ska även finnas fastställda beredningsinstruktioner för läkemedel som ska tillverkas. Hur ska etiketten utformas? Vilken hållbarhet kan tillämpas? Hur kan vi göra det lätt att ordinera i Cosmic? Kan Cosmic användas som dokumentationssystem? Svaret på den senare frågan är dessvärre – tyvärr inte. Därför försöker vi använda regionens system för cytostatikaordinationer, CMS, istället.

Vi tillverkade våra första beredningar den 13 februari 2023 men vägen till "resmålet" tog tid – och nedan kommer några beskrivningar om alla vedermödor som genomlidits.

Redan i februari 2017 startade arbetsprocessen med en teknisk rapport som lade grunden till det kommande bygget. Därefter påbörjades arbetet med att ta fram en kravspecifikation, ritningar, genomföra industridialog med Läkemedelsverket. I slutet av 2020 hade Regionstyrelsen tillräckligt med underlag för att ge klartecken till bygget. Ett år senare tilldelades byggnadsuppdraget ett renrumsföretag vars koncept är att bygga ett rum i rummet.

Bygget kom igång under våren 2022 och den processen genomfördes utan större komplikationer och i stort sett enligt tidsplan. Lokalen färdigställdes i slutet av sommaren 2022. Sedan återstod ett stort arbete med kvalificering av lokalen, som är en omfattande och krävande process med många olika delar som måste godkännas. Exempelvis injustering av ventilation med tillräckligt många luftomsätt-



Bygget kom igång under våren 2022 och den processen genomfördes utan större komplikationer och i stort sett enligt tidsplan.

ningar i lokalen, i tillverkningsbänkarna och i genomräknings-skåpen. Efter det genomfördes en omfattande upprepad städningsprocess av specialutbildade medarbetare från Samlad service. Till slut kunde lokalen kvalificeras och godkännas mikrobiologiskt enligt nivåer i aktuellt regelverk.

Därefter påbörjades processen att validera medarbetarna (farmaceuter med beredningskompetens) för steriltillverkning. Det innefattar påklädningsrutin och buljongfyllning av olika beredningsformer, till exempel delteckassetter, elastomeriska pumpar, sprutor och infusionspåsar. När de första medarbetarnas valideringar blivit godkända kunde den första sterilberedningen tillverkas och levereras.



Första beredning levererades till Ögonoperation.

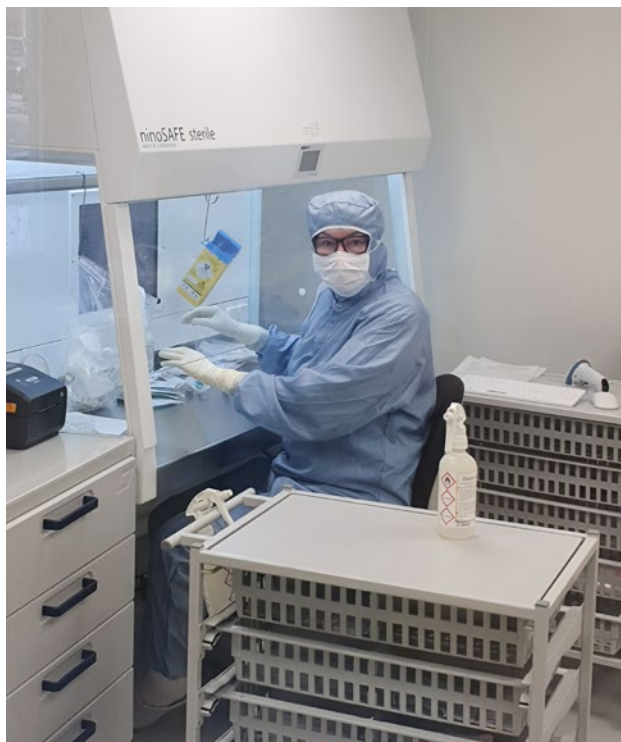


Inslussning av personal sker genom tvåstegsslussning, till höger i bilden. Beredningar slussas ut i specialbyggda ventilerade genomräknings-skåp, till vänster i bilden.

Ett samarbete mellan Sjukvårdsfarmaci och Infektionskliniken har påbörjats där syftet är att frigöra sjukskötersketid genom att förse avdelningen med antibiotika-infusorer för kontinuerlig behandling.



Den 2 mars tillverkades de första infusorerna till inlaggande patienter på avdelningen.



Första tillverkningsstillfället utfördes av Helén Täuber.

Framöver planeras även att tillverka smärtekassetter, förfyllda sprutor och diverse infusioner utifrån vårdens behov och efterfrågan. För att få extemporetillverka läkemedel krävs specialkompetens hos farmaceuten. Vår nästa utmaning blir att utöka antalet farmaceuter med denna kompetens för att kunna möta sjukhusets efterfrågan.

Lena Skoglund

GMP-ansvarig farmaceut Farmaciservice
lena.skoglund@regionvastmanland.se

Anna Tjeder Brisback

Tf enhetschef Farmaciservice
anna.tjeder.brisback@regionvastmanland.se

Karl-Johan Lindner

Verksamhetschef Enheten för Sjukvårdsfarmaci
karl.johan.lindner@regionvastmanland.se

Uppdaterade rekommendationer avseende infektionsbehandling

Nu när antibiotikaanvändningen ökar igen efter pandemin är det dags att påminna sig om att många infektioner läker bra även utan antibiotika. Läs gärna "Regnbågshäftet" som finns på nätet, se länk nedan.

Det mesta i Regnbågshäftet är oförändrat från den tryckta versionen, men några avsnitt är uppdaterade:

- dosering av peroralt erytromycin
- avsnittet om rinosinuit
- erythema migrans
- dosering av antibiotika vid okomplicerad klamydia

Erytromycindosen för vuxna har höjts från 500 mg x 2 till 500 mg x 4 (alternativt 1 g x 2) i enlighet med aktuell produktresumé.

Avsnittet om rinosinuit är omskrivet. Här nämns att sinuitliknande symptom är vanliga vid övre luftvägsinfektioner utan att det motiverar antibiotikabehandling. Följande symptom kan tala för akut bakteriell sinuit:

- ensidig smärta i ansiktet (över sinus)
- smärta i tänderna
- dålig lukt i näsan
- varig snuva
- temperatur >38 grader
- fynd av vargata i mellersta näsgången eller på bakre svalgväggen; där vargata i mellersta näsgången är det säkraste tecknet på akut bakteriell sinuit

Egenvård förordas vid övre luftvägsinfektion <10 dagar med färgad snuva och lätt till måttlig ansiktssmärk. Antibiotika-

behandling förordas endast till patienter med svåra symptom som hög feber eller svår smärta eller vid försämring trots symptomatisk behandling.

Erythema migrans (EM)

– penicillidoser till gravida (högre dos) har lagts till, liksom ett stycke om multipla EM och erythema migrans med feber.

Vid okomplicerad klamydia har doxycyklingen höjts till 100 mg x 2 i 7 dagar.

Läs mer i det virtuella häftet. Den som ändå vill ha en tryckt version i handen kan beställa den från Enheten för smittskydd och vårdhygien: smittskydd@regionvastmanland.se



Bjud gärna in Stramaläkaren Freya Brodersen för en dialog om klok infektionsbehandling.

Inge Eriksson

Infektionsspecialist, Läkemiddelskommittén
inge.eriksson@regionvastmanland.se

Länkar

[Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård 2022 \(folkhalsomyndigheten.se\)](https://www.folkhalsomyndigheten.se/Behandlingsrekommendationer-for-vanliga-infektioner-i-oppenvard-2022)



Brist på GLP-1-analoger

Ökad efterfrågan på GLP-1-analoger har under de senaste månaderna resulterat i bristsituationer som förväntas fortsätta, av och till, under större delen av 2023.

Det har under vintern och våren varit brist på i princip alla GLP-1-analoger: Ozempic (semaglutid injektion), Victoza (liraglutid injektion) och Trulicity (dulaglutid injektion).

För patienter med recept på GLP-1-analog, undersök i första hand om läkemedlet kan finnas på lager hos öppenvårds- apoteken. För aktuella lagerstatus på apotek, se www.fass.se.

Rekommendation vid brist på GLP-1-analoger

En nationell rekommendation vid brist på GLP-1-analoger har tagits fram av den nationella arbetsgruppen (NAG) glukos-sänkande läkemedel diabetes typ 2 och finns publicerad på Janusinfo, se länk i slutet av artikeln.

Ren HbA1c-sänkning – för patienter där behandlingsmålet primärt är god glykemisk kontroll:

Se över om GLP-1-behandling haft en HbA1c-sänkning på minst 5 mmol/l, har den inte haft det bör läkemedlet sättas ut. För patienter där behandlingen varit effektiv överväg byte till i första hand viktneutral blodsockersänkande behandling: metformin, DPP-4-hämmare eller SGLT-2-hämmare.

Högriskpatienter:

För GLP-1-behandlade patienter med behov av sekundärprofylax (hjärtsjuka och njursjuka) bör byte till SGLT-2-hämmare göras. Observera risk för ketoacidosis vid akut sjukdom och/eller intorkning. Vid hjärtsvikt bör inte DPP-4-hämmaren Onglyza (saxagliptin) användas.

Rybelsus (semaglutid tablett) har inte visat någon kardioprotektiv effekt och kräver disciplin vid användandet på grund av dålig och varierande biotillgänglighet. Väljer man ändå att använda detta som blodsockersänkande behandling bör utvärdering med nytt HbA1c ske efter två månaders behandling.

Off label-användning

GLP-1-analoger ingår i läkemedelsförmånen för behandling av typ 2-diabetes men inte för andra tillstånd. Det har kommit rapporter som tyder på att personer fått Ozempic (semaglutid) förskrivet för viktminskning trots att denna indikation inte är godkänd av Läkemedelsverket och inte omfattas av läkemedelsförmånen. Off label-användning har sannolikt bidragit till den problematiska brist på GLP-1-analoger som har uppstått. Detta riskerar att medföra att personer med typ 2-diabetes står utan nödvändig behandling vilket kan leda till kliniska konsekvenser som till exempel okontrollerat högt blodsocker.

TLV har nyligen förtydligat att inga GLP-1-analoger kan expedieras inom förmånssystemet utan att typ 2-diabetes föreligger, se länk i slutet av artikeln.

SGLT-2-hämmare och ketoacidosis

SGLT-2-hämmare är ett behandlingsalternativ som i många fall övervägs vid typ 2-diabetes, hjärtsvikt och njursjukdom. Det är viktigt att känna till SGLT-2-hämmares potentiellt farliga biverkningar, framför allt akut ketoacidosis. Behandlingsstart rekommenderas i ett stabilt läge och inte hos individer med typ 2-diabetes som samtidigt har akut sjukdomstillstånd med insulinresistens och ökat insulinbehov. Behandling med SGLT-2-hämmare vid akut sjukdom kan öka risken för utveckling av ketoacidosis hos personer med diabetes, i synnerhet hos dem med relativ eller absolut insulinbrist. Temporär utsättning av SGLT-2-hämmare bör alltid övervägas vid allvarliga akuta sjukdomstillstånd.

Lena Ottosson Bixo

Överläkare, specialist i endokrinologi och diabetologi
lena.bixo@regionvastmanland.se

Länk

[Brist på GLP-1-analoger \(janusinfo.se\)](#)
[Subventionsbegränsning GLP-1-agonister](#)



Genombrott i alzheimerbehandling?

År 2050 beräknas ungefär 250 000 svenskar lida av någon form av demenssjukdom. Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen och med en åldrande befolkning innebär den ett stort och växande folkhälsoproblem. Behandlingen har hittills varit av symtomlindrande karaktär med fokus på att försöka höja halterna av signalsubstanserna acetylkolin och glutamat i hjärnan på patienten.¹ Mycket forskning har dock ägnats åt att ta reda på de bakomliggande orsakerna till sjukdomen, och forskningen är överens om att det så kallade amyloidprekursorproteinet (APP) spelar en viktig roll i sjukdomsförloppet.

APP är ett membranbundet protein vars biologiska funktion inte är helt klarlagd, men det har visat sig bland annat ha en roll vid synapsernas bildning och funktion.² Det är som namnet antyder ett prekursorprotein och vid Alzheimers sjukdom klyvs det av enzymerna β - och γ -sekretas till β -amyloidpeptider. Enligt den så kallade amyloidkaskad-hypotesen som lanserades 1992 är ansamlingen av olösliga β -amyloidpeptider i hjärnan, den främsta bakomliggande orsaken till Alzheimers sjukdom. Hypotesen innebär i kort-het att peptidkedjorna aggregeras till fibriller som i sin tur bildar plack mellan nervcellerna i hjärnan, vilket i förlängningen leder till att nervcellerna förtvinar då de inte kan kommunicera med varandra.

Många substanser, så kallade läkemedelskandidater, som motverkar amyloida plack har testats i olika studier de senaste 30 åren, men frånvaron av kliniska resultat har gjort att denna hypotes numera är åtminstone delvis ifrågasatt.³ Ett exempel på en substans som motverkar amyloida plack är adukanumab, en så kallad monoklonal antikropp avsedd för behandling av Alzheimers sjukdom. En monoklonal antikropp är en antikropp som ursprungligen härstammar från en enda B-cell och det gör att den binder väldigt specifikt till en enda typ av protein.⁴ Adukanumab fick år 2021 ett villkorat godkännande av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA under namnet Aduhelm. Beslutet blev ganska omdiskuterat då tillverkarna Biogen och Eisai inte hade lyckats visa på några tydliga kliniska förbättringar hos patienterna⁵ samtidigt som riskerna för patienterna föreföll vara betydande. I en extern granskning från 2021 av fas-3-studien för adukanumab konstaterades hjärnvullnad eller hjärnblödning hos över 40% av försökspatienterna.⁶ Efter det villkorade godkännandet av FDA har det varit motigt för adukanumab/ Aduhelm, som förutom att ha fått nobben av EUs läkemedelsmyndighet EMA också har blivit nekad subvention av det amerikanska sjukförsäkringssystemet CMS.⁷

En annan monoklonal antikropp som har testats som behandling mot Alzheimers sjukdom är lecanemab. Lecanemab blev godkänd den 6 januari 2023 via en så kallad "accelerated approval"-process (baserad på fas 2-studier) av läkemedelsmyndigheten FDA i USA och marknadsförs där under namnet Leqembi. Det japanska företaget Eisai som är ett av företagen bakom fas 2-studierna har också ansökt om godkännande för lecanemab i EU.⁸ Lecanemab ges som intravenös infusion var fjortonde dag⁹ och är en humaniserad monoklonal antikropp (ursprungligen identifierad i möss) som selektivt binder till stora, lösliga β -amyloidpeptider i hjärnan, så kallade protofibriller.¹⁰ Protofibriller är lösliga peptidkedjor som bildas då APP klyvs av enzymerna β - och γ -sekretas till β -amyloidpeptider.¹¹ Hypotesen bakom utvecklingen av lecanemab är att det är detta förstadium till de amyloida

placken som har den neurodegenerativa effekten hos patienten. Studier har visat att sjukdomsförloppet hos Alzheimers sjukdom korrelerar med mängden lösliga protofibriller i hjärnan och inte med mängden olösliga β -amyloidpeptider som utgör de så kallade amyloida placken.¹² Det finns till och med forskning som stödjer hypotesen att amyloida plack snarare kan ha en skyddande effekt i sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom.¹³

Bakom upptäckten av lecanemab står en forskningsgrupp på Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap på Uppsala universitet som på 90-talet identifierade en förändring i arvsmassan hos en släkt i Norrland som drabbats hårt av Alzheimers sjukdom. Mutationen indikerade att protofibrillerna hade en stor betydelse i sjukdomsförloppet. År 2003 startade forskningsledaren Lars Lannfelt tillsammans med Pär Gellerfors företaget BioArctic som 2005 utvecklade lecanemab.¹⁴ Samma år inledde man ett samarbete med det japanska läkemedelsbolaget Eisai¹⁵ vars studieresultat i fas 3-studien av lecanemab publicerades i slutet av november 2022. Studien visade att lecanemab kunde bromsa den kliniska försämringen hos patienter med mild Alzheimers sjukdom med 27% efter 18 månaders behandling.

Lecanemab gav en minskning i kognitiv försämring med 0,45 poäng på den så kallade CDR-SOB-skalan. CDR-SOB står för Clinical Dementia Rating Sum of Boxes och är en internationellt erkänd skattningsskala som används för att mäta kognitiv försämring vid demenssjukdomar. 0 poäng innebär ingen demens alls och mer än 16 poäng innebär svår demens. Vid studiens start hade patienterna i genomsnitt 3,2 poäng på CDR-SOB-skalan (vilket enligt skalan klassas som "mycket mild demens") och efter 18 månaders behandling hade lecanemabgruppen försämrats med i genomsnitt 1,21 poäng och placebogruppen hade en försämring med i genomsnitt 1,66 poäng.

Artikelförfattarna drar slutsatsen att även om detta är en statistiskt signifikant skillnad är den måttlig¹⁶ och lecanemab har också under de kliniska studierna förknippats med ett fåtal dödsfall i kombination med blodförtunnande läkemedel, vilket har lett till en diskussion om riskerna med behandlingen.¹⁷ Artikelförfattarna konstaterar slutligen att det behövs studier över längre tid för att utvärdera effekten och säkerheten hos lecanemab, något som också är på gång.¹⁸

Artikeln är hämtad från "Rapport om läkemedel" som ges ut av Läkemedelskommittén i Region Örebro län. Författare är Hugo Nilsson, Apotekare, Läkemedelscentrum Örebro.

Referenslista till artikeln finns på:

<https://vardgivare.regionorebrolan.se/rapport-om-lakemedel>



Uppföljningsrapporter om läkemedel

I DUVA, regionens Datalager för Uppföljning och VerksamhetsAnalys, finns en mängd rapporter med olika typer av vårddata. Bland annat finns det flera rapporter som visar läkemedelsdata. En läkemedelsrapport heter Beroendeframkallande läkemedel – primärvård och en annan rapport heter Äldre och läkemedel.

Beroendeframkallande läkemedel

I rapporten om beroendeframkallande läkemedel kan man följa utvecklingen av förskrivningen av beroendeframkallande substanser i regionen och specifikt på vårdcentralerna. Bakgrunden till rapporten är regionens processöversyn av beroendeframkallande läkemedel som syftar till att minska iatrogen läkemedelsberoende och anvisa evidensbaserad förskrivning.

Data över uthämtade recept för opioider, bensodiazepiner, bensodiazepinbesläktade läkemedel (zopiklon och zolpidem) samt pregabalin presenteras för Västmanland totalt, primärvården totalt och för de enskilda vårdcentralerna samt jämförs mellan vårdcentralerna.

Dataunderlaget i rapporten är uthämtade recept som är förskrivna från verksamheter i Region Västmanland till västmanlänningar. Måtten som används är antal DDD (definierade dygnsdoser), antal recept samt antal individer. För att kunna göra relevanta jämförelser mellan vårdcentralerna presenteras måtten som antal per tusen listade.

Data uppdateras varje månad och användaren väljer själv för vilken period data ska visas. Rapporten finns tillgänglig för alla användare i DUVA. Ett utdrag från rapporten kommer regelbundet att skickas till alla verksamhetschefer på vårdcentralerna.

Äldre och läkemedel

Rapporten om äldre och läkemedel visar förskrivning från primärvården av ett antal läkemedelsgrupper till äldre individer 65+/75+ och baseras på data över uthämtade recept.

Rapporten bidrar till en ändamålsenlig läkemedelsanvändning till äldre. Den belyser också eventuella skillnader i användning av vissa läkemedel mellan äldre och yngre vuxna och mellan mindre sköra äldre och de mest sjuka och sköra äldre (definierat som individer med dosdispenserade läkemedel).

Data visas för åtta olika läkemedelsgrupper som har valts utifrån Socialstyrelsens rapport Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre:

- Neuroleptika
- Opioider
- Långverkande bensodiazepiner
- Vissa medel med betydande antikolinerg effekt
- Medel mot överaktiv blåsa
- NSAID
- Sömnmedel och lugnande medel
- Sulfonureider

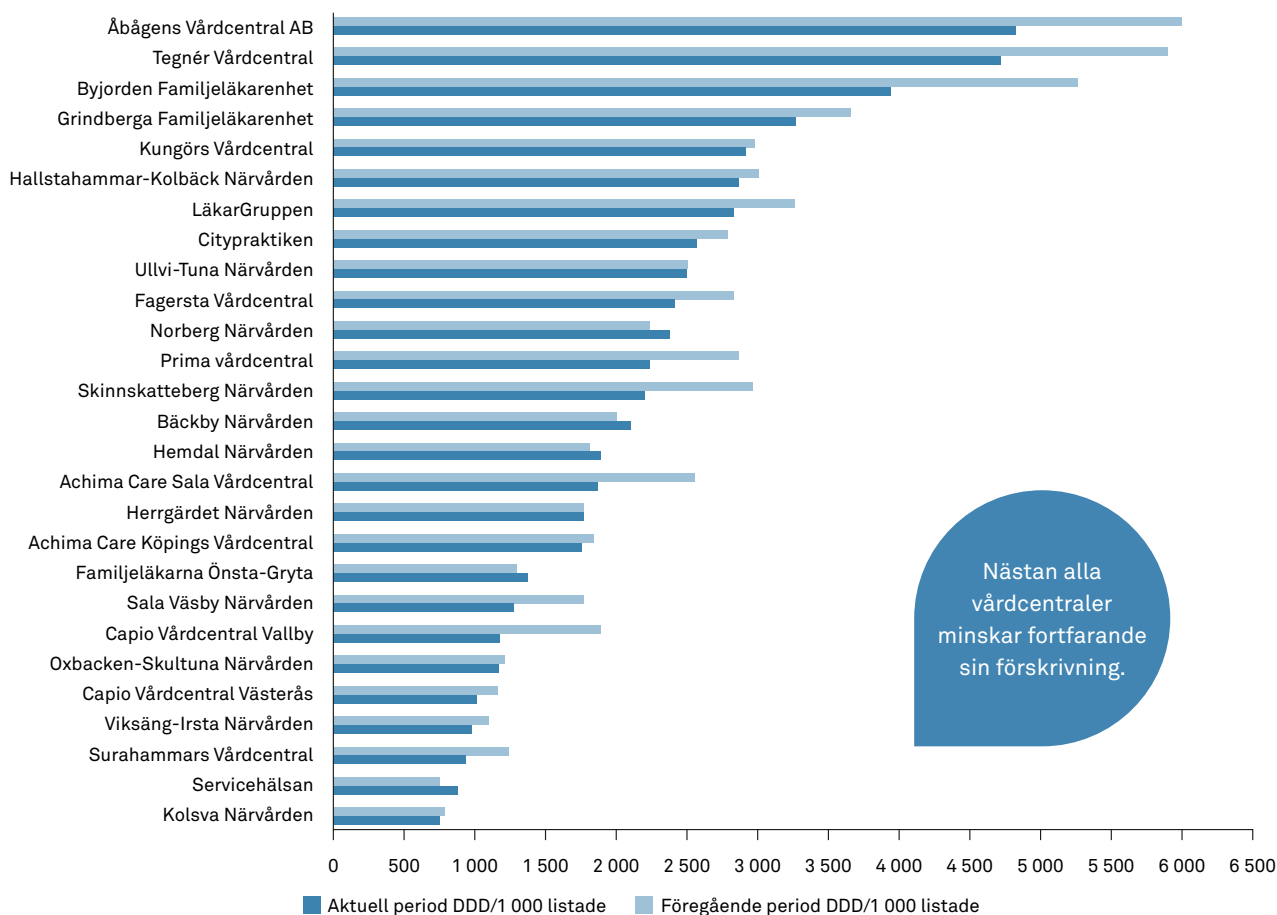
Trender i användningen av dessa läkemedel visas liksom jämförelser mellan vårdcentralerna. Det finns också möjlighet att titta på data för den egna vårdcentralen.

Rapporten finns tillgänglig för alla användare i DUVA. Ett mejl skickas ut till alla verksamhetschefer när nya månadsdata har kommit, med länk till rapporten.

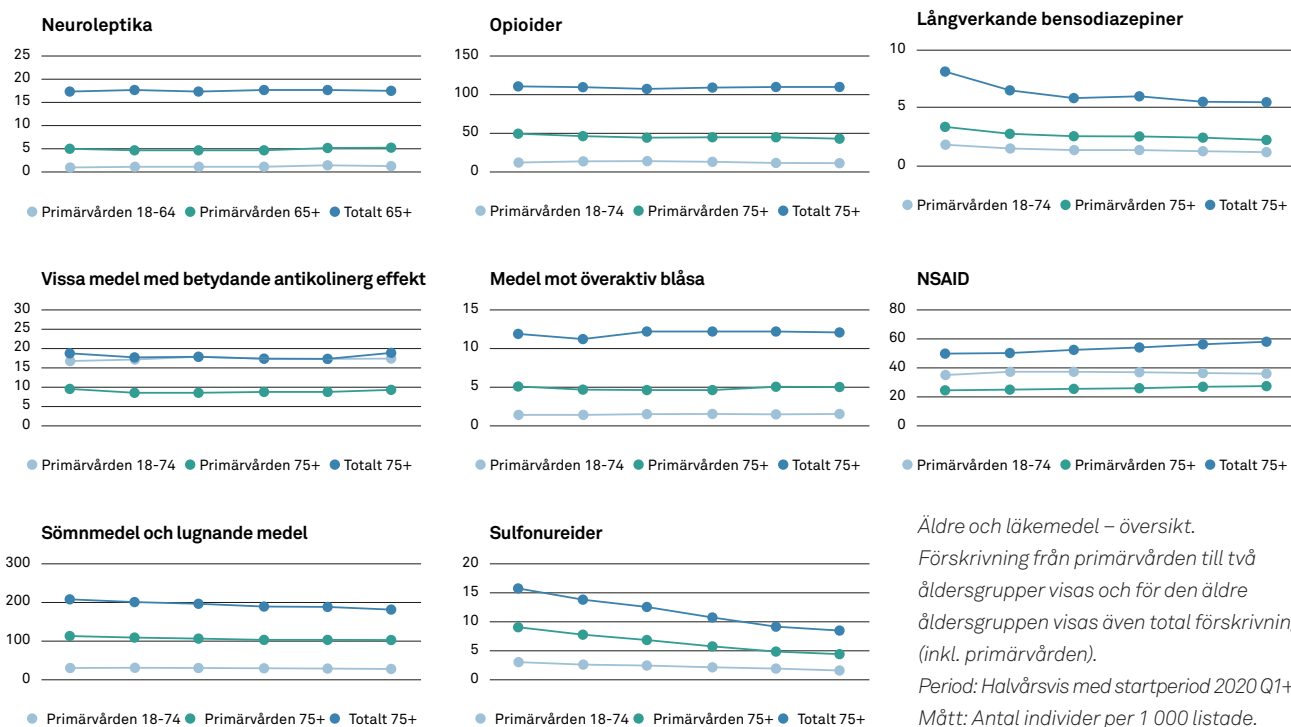
Desirée Loikas

Apotekare, medicine doktor, Enheten för Sjukvårdsfarmaci
desiree.loikas@regionvastmanland.se

Antal DDD/1 000 listade



Opioider (N02A), jämförelse mellan regionens vårdcentraler avseende uthämtad mängd (antal DDD, definierade dygnsdoser) per 1 000 listade. Data presenteras för aktuell 12-månadersperiod (202203-202302, mörkblå staplar) och föregående 12-månadersperiod (202103-202202, ljusblå staplar).



medel

40 mg/0,8 ml

Hemliga avtal eller inte?

Det senaste decenniet har vi vant oss vid en växande flora av hemliga avtal som ger återbäring på framför allt nya och dyra läkemedel. Det började trevande 2014 med förhandlingar om de då nya läkemedlen som kan bota den kroniska infektionen med hepatit C-virus. Förhandlingarna har ökat alltmer och numera har vi nästan 100 återbäringsavtal för de mest skilda läkemedel. Det är mer regel än undantag att företagen begär så kallad "trepartsförhandling" i samband med att ett nytt läkemedel ansöker om förmån hos TLV. Förhandlingen sker mellan företaget och regionerna i samverkan. TLV finns med vid förhandlingarna men deltar inte som part. Däremot kan förhandlingsresultatet vara avgörande för om läkemedlet beviljas förmån eller inte, så därför har TLV en viktig roll i det hela.

Ett aktuellt exempel är de nya läkemedlen mot cystisk fibros med Kaftrio i spetsen. Effektiva läkemedel som kan göra stor skillnad för denna patientgrupp men som företaget satte mycket höga priser på (>2 miljoner/år och patient).

Sällan har sådan turbulens rått gällande nya läkemedel som i höstas – patientföreningen demonstrerade återkommande och skrev till beslutsfattare, politiker uttalade sig både i och utanför riksdagen, patienter åkte utomlands för att köpa läkemedel och TLV kämpade med sina hälsoekonomiska värderingar som länge gjorde det omöjligt att bevilja förmån utifrån det svenska regelverket. Tack vare ett återbäringsavtal mellan företaget och regionerna blev det till sist möjligt att bevilja förmån vid novembernämnden. Få vet vad avtalet

innehåller, men viktigast är att svenskarna med cystisk fibros har fått ett bättre och längre liv.

Varför hemliga avtal?

Men varför behöver man krångla på detta sätt? Varför inte bara sätta ett rimligt pris från början?

Vad är ett rimligt pris? Det pris som företaget väljer i Sverige, det pris som gäller i andra länder eller ett pris som kopplar till läkemedlets effekt (och kanske sjukdomens allvarlighetsgrad och sällsynthet)?

I internationell jämförelse har Sverige låga priser på läkemedel, vilket konstateras i en rapport från TLV där man jämfört priserna i 20 europeiska länder¹. En hel del av detta beror förvisso på att vi i Sverige betalar med svaga kronor medan en stor del av Europa betalar med euro. Kronförsvagningen har därmed lett till relativt sett lägre läkemedelspriser i Sverige.

Sverige har till skillnad från de allra flesta europeiska länder så kallad värdebaserad prissättning av läkemedel. Det innebär att TLV efter ansökan från företag utifrån vetenskaplig evidens sätter ett värde på varje läkemedel. Utredningen utmynnar i hur mycket en standardiserad effekt kostar. Måttet är QALY (kvalitetsjusterade levnadsår), alltså vad det kostar för det aktuella läkemedlet att ge en patient ett fullt friskt levnadsår (vilket förstås kan motsvara flera år med delvis förbättrad hälsa). För en sjukdom med mycket hög



svårighetsgrad får ett sådant år kosta högst 1 miljon kronor. Läs gärna mer på TLV ² eller Folkhälsomyndigheten ³.

De flesta europeiska länder har referensprissättning, som innebär att priset på ett läkemedel sätts utifrån en korg av priser i andra länder, däribland Sverige. Det svenska systemet är förstås intressant i ett internationellt perspektiv eftersom så få lägger resurser på att värdera och jämföra läkemedlens kostnadseffektivitet.

Nu närmar vi oss förklaringen till de hemliga avtalens existens. De flesta europeiska länder har hemliga avtal på många läkemedel, vilket minskar värdet av TLV:s internationella prisjämförelse som bara tar hänsyn till det officiella priset. Eftersom det officiella priset i många länder sätts utifrån andra länders officiella priser kommer företagen att vara obenäga att sänka priserna i Sverige – det skulle i så fall påverka priset i många andra länder.

Vårt dilemma blir då, att vi antingen får leva med ett officiellt pris, som sannolikt är onödigt högt, eller förhandla fram en hemlig återbäring.

Företagen är vana vid förhandlingar i andra länder och efter ett knappt decennium står de i kö för att förhandla i Sverige också. Tyvärr kräver detta stora resurser från regionerna, dels för att förhandla men också för att hålla koll på den växande mängden avtal. Det är inte lätt för den enskilde läkaren att hela tiden vara informerad om vilket läkemedel

som efter förhandling är mest kostnadseffektivt. Förvisso finns det under Janusinfos flik om ordnat införande en lista över alla aktuella avtal ⁴, men där finns förstås ingen hemligstämplad information och nya avtal kommer hela tiden. Titta gärna i listan om avtal finns för ett visst läkemedel och glöm inte NT-rådets rekommendationer som också finns på Janusinfo.

Framtidsspaning

Så hur ser framtiden ut? Vissa avtal har avslutats när konkurrensen är tillräcklig för att stimulera prissänkningar (t ex TNF-hämmarna). Andra avtal förlängs och kan till och med förbättras. Önskvärt vore förstås en värld med offentliga priser och TLV-utredningar som inte skulle behöva ta hänsyn till hemliga avtal (vilket onekligen krånglar till både en enskild utredning och jämförelse mellan olika preparat). Men den drömmen når vi inte så länge läkemedels-Europa ser ut som det gör. Så för närvarande är det nog bara att "gilla läget"...

Inge Eriksson

Överläkare, Läkemedelskommittén
inge.eriksson@regionvastmanland.se

Referenser

1. [Internationell prisjämförelse \(tlv.se\)](#)
2. [Hälsoekonomi \(tlv.se\)](#)
3. [Hälsoekonomiska utvärderingar \(folkhälsomyndigheten.se\)](#)
4. [Lista över avtal \(janusinfo.se\)](#)



Mellansvenskt läkemedelsforum

Efter två års pandemi med virtuella forum var det äntligen dags att träffas "på riktigt". Mellansvenskt läkemedelsforum gick i år av stapeln i Karlstad den 1-2 februari med omkring 700 deltagare. Två dagar med intressanta och uppskattade föreläsningar, bland annat praktisk översikt om gikt, diabetes, hjärtsvikt, blodfetter och HIV. Genom Joakim Larsson fick vi viktiga miljöaspekter på läkemedelsproduktion och användning. Presentationerna från föreläsningarna finns att hämta på forums hemsida, se länk nedan. Underhållningen i samband med banketten på kvällen stod ingen mindre än Robert Wells med hustru Maria för.

Planeringen inför nästa års forum, som äger rum i Gävle den 7-8 februari, har redan startat.

SAVE THE DATE

7-8 feb 2024

Länkar

[Presentationer från föreläsningarna](#)

Redaktionskommitté: Elisabet Andersson, Inge Eriksson, Desirée Loikas, Lena Ottosson Bixo **Medhjälpare:** Henri Aromaa
Redaktör: Elisabet Andersson, Västmanlands sjukhus, Västerås
Telefon: 021-17 47 12
E-post: lakemedelskommitten@regionvastmanland.se

Hänt sen sist

Melatonin

Nu finns det ytterligare ett melatoninpreparat i styrkorna 2 mg och 3 mg, Aritonin. Det har i dagsläget halva priset jämfört med Melatonin AGB varför det kan vara att föredra. Ordinationsmallarna i Cosmic ligger på Aritonin för ovan nämnda styrkor.

Svar på läkemedelsfrågor i öppen databas

På webbsidan SVELIC.se finns över tretusen utredningar som gjorts på svenska och norska läkemedelsinformationscentraler (LIC) samlade och är sökbara. Utredningarna är svar på läkemedelsrelaterade frågor från hälso- och sjukvårdspersonal.

I Sverige finns det sju regionala LIC och de är knutna till avdelningarna för klinisk farmakologi vid respektive regions universitetssjukhus. Där arbetar apotekare, receptarier och kliniska farmakologer med att ta fram oberoende evidensbaserad läkemedelsinformation till hälso- och sjukvården.

Egenberedskap

Socialstyrelsen rekommenderar sedan den 1 mars allmänheten att ha en viss egenberedskap av receptbelagda läkemedel. Man bör ha läkemedel för en månads förbrukning tillgänglig i hemmet, se vidare:

Rekommendation om egenberedskap av läkemedel och förbrukningsartiklar (socialstyrelsen.se)

Socialstyrelsen arbetar även tillsammans med LOK för att ta fram en lista över läkemedel som bör finnas i beredskapslager inför kommande kris eller bristsituation.

Läkemedelsverket

Stora risker med lustgas som berusningsmedel

Användning av lustgas som berusningsmedel har blivit allt vanligare hos både unga och vuxna. Att missbruka lustgas under längre tid kan orsaka psykiska problem och kroniska nervskador. Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten och länsstyrelserna får nu i uppdrag att sprida information om riskerna vid berusning med lustgas, se vidare:

Stora risker med lustgas som berusningsmedel (lakemedelsverket.se)