

Evidens

MEDICIN & LÄKEMEDEL

EN TIDNING FRÅN STOCKHOLMS LÄNS LÄKEMEDELSKOMMITTÉ
HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSFÖRVALTNINGEN



TEMA:

Prostatacancer

Fr. v. *Stefan Carlsson*, överläkare, processledare,
Regionalt Cancercentrum Stockholm/ Gotland,
urologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Bodil Westman, onkologsjuksköterska, processledare,
Regionalt Cancercentrum Stockholm/ Gotland
Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset

Läkaroro en faktor
bakom förskrivning

■ UPPDATERAT SID 2-3

Tema prostatacancer

■ TEMA SID 4-11

Zzz...ömnmedel
med små effekter

■ AKTUELLT VÅRD & LÄKEMEDEL SID 12

Stabil prevalens av
hjärtsvikt i Sverige

■ AKTUELLT VÅRD & LÄKEMEDEL SID 13

Antibiotika sällan indicerad
vid mykoplasmainfektion

■ AKTUELLT VÅRD & LÄKEMEDEL SID 14

Nytt råd om terapi vid
afebril UVI hos män

■ NYA RIKTLINJER SID 15

Snabb antihistamineffekt
vid rinit

■ NYA RIKTLINJER SID 16

Biverkningsvarning för
protonpumpshämmare

■ AKTUELLT VÅRD & LÄKEMEDEL SID 18

Fortbildningskalendarium

■ SID 20



Könsskillnader i användningen av läkemedel i Sverige (autoreferat)



FOTO: ISTOCKPHOTO

■ ■ ■ **Fler kvinnor än män köpte ut receptläkemedel. För 48 av 50 studerade läkemedelsgrupper sågs skillnad i utköp mellan könen. Vissa skillnader är svåra att förklara medicinskt och kan tyda på ojämsställd behandling. Det är resultatet av en stor registerstudie över läkemedelsanvändningen hos kvinnor och män.**

Läkemedelsanvändningen hos kvinnor och män i Sverige har kartlagts utifrån data från Läkemedelsregistret över hela befolkningens samtliga utköp av receptförskrivna läkemedel 2010. Totalt köpte 76 procent av kvinnorna och 59 procent av männen ut minst ett receptförskrivet läkemedel under året. Andelen var högst bland de äldre.

Tar översiktligt grepp

Tidigare studier har påvisat könsskillnader i läkemedelsanvändningen inom vissa sjukdomsområden. Denna studie tar ett översiktligt grepp över de vanligaste läkemedelsgrupperna och diskuterar tänkbara förklaringar till visade skillnader.

Vissa skillnader är svåra att förklara ur ett medicinskt perspektiv. Det gäller till exempel för antiobesitasmedel, där användningen är högre hos kvinnor, medan övervikt är vanligare hos män. Här antas sociokulturella orsaker ligga bakom skillnaden.

Vissa rationella skillnader

Andra skillnader är rationella och kan helt eller delvis förklaras av könsskillnader i sjukdomsförekomst och

biologi. Till exempel kan den högre användningen av antibiotika hos kvinnor delvis förklaras av att urinvägsinfektion är vanligare hos kvinnor. Dock misstänks det föreligga en överförskrivning av urinvägsantibiotika till kvinnor.

Detta är den första delstudien i ett doktorandprojekt om köns- och genusaspekter på läkemedelsanvändning.

Studien gjordes för att få en översikt över hur läkemedelsanvändningen ser ut hos kvinnor och män och inom vilka läkemedelsgrupper det finns oväntade skillnader som kan vara intressanta att analysera vidare.

DESIRÉE LOIKAS, DOKTORAND, KAROLINSKA INSTITUTET

Källa:

Loikas D, Wettermark B, von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open*. 2013 May 3;3(5). pii: e002378. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002378.

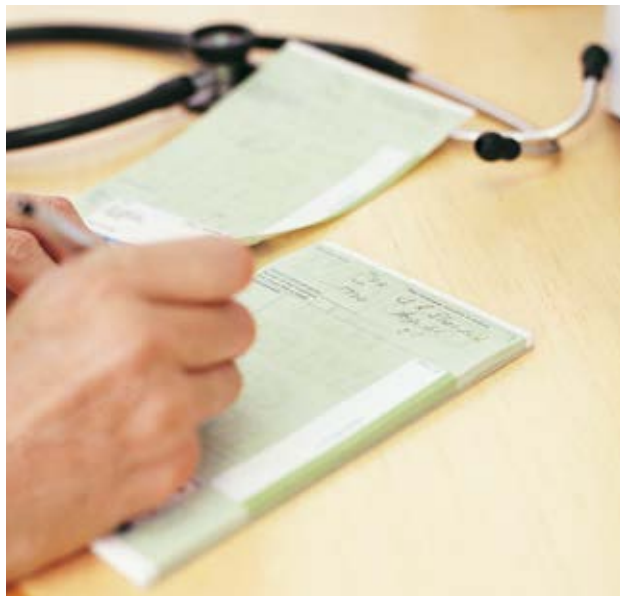
Oro för komplikationer en faktor bakom antibiotikaförskrivningen

■ ■ ■ **Antibiotikaförskrivning påverkas av en komplex kombination av faktorer som hänför sig till läkaren, patienten och vården som system. Läkarens drivkrafter är i många fall en vilja att tillgodose patientens förväntningar och en oro för komplikationer eller för att patienten ska gå till någon annan kollega. Det visar en översikt skriven av portugisiska forskare.**

Sjukdomstecken och olika symtom var de viktigaste patientrelaterade faktorerna, medan tidspress var en faktor inom vårdsystemet.

Två attityder bland läkare faller ut i omkring två tredjedelar av studierna, dels en vilja hos doktorn att tillmötesgå patientens förväntningar, att göra denne nöjd, dels en oro för att det ska tillstöta komplikationer, om patienten inte får antibiotika, eller att patienten inte ska komma tillbaka (lista sig någon annanstans). Andra faktorer kunde vara läkarens önskemål om en snabb lösning på patientens problem eller diagnostisk osäkerhet.

Totalt selekterades 35 studier (varav två svenska) fram



via Pubmed, varav 18 enbart handlade om läkare och deras attityder, 17 också om patienter och/eller andra vårdgivare. I 20 fall hade studierna gjorts inom primärvården, i 10 fall inom sjukhusvården, och i fem fall inom både primär- och sjukhusvård. Studierna kom från fem olika kontinenter, men 18 av dem från Europa och 10 från Nordamerika.

Författarna till genomgången drar slutsatsen att läkarnas attityder är en av de viktigaste faktorerna att ta hänsyn till, när interventioner utformas för att förbättra rationell förskrivning av antibiotika.

DAVID FINER

■ **Läs mer:** António Teixeira Rodrigues, Fátima Roque, Amílcar Falcão, Adolfo Figueiras, Maria Teresa Herdeiro. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Mar;41(3):203-12. <http://korta.nu/yes4b>

All medicinsk behandling måste anpassas till den enskilde patienten. Allt nytt är inte bra. Gamla läkemedel är varken bättre eller sämre bara för att de är billigare. Däremot är de ofta (men inte alltid) bättre dokumenterade än nyare alternativ. Vilken risk är vi beredda att ta på befolkningens vägnar när det gäller introduktion av nya läkemedel? Ingen, eller minsta möjliga. Därför introduceras nya läkemedel kontrollerat och ofta stegvis tills vi har mer dokumentation. Socialstyrelsens prioriteringar i Nationella riktlinjer är en viktig källa för rekommendationer.



Kloka Listans läkemedel har en allt mindre andel av kostnaderna för läkemedel. Kloka Listan upptar väl beprövade läkemedel för framförallt vanliga folksjukdomar, dock inte de nyaste läkemedlen utan visad medicinsk nytta på hårda utfallsmått i större studier. Av läkemedelskostnaderna tar nu läkemedel för till exempel reumatologiska sjukdomar, onkologiska och hematologiska sjukdomar större plats. Här utvecklas också nya läkemedel, vars nytta måste vägas mot etablerad terapi. Några terapiområden belyses i detta nummer av Evidens.

Vi har nyligen belyst några nya läkemedel vid diabetes mellitus vid en hearing med några läkemedelsföretag. En sammanfattning utarbetas av expertrådet.

En mångfald fortbildningar genomförs inom Stockholms läns läkemedelskommitté och en kurs i kritisk läkemedelsvärdering ges i november.

Jag önskar nu alla våra läsare en skön sommar med tid för välbehövlig rekreation.

EVA ANDERSÉN KARLSSON

*Docent, överläkare,
Ordförande i Stockholms läns läkemedelskommitté*

EVIDENS, MEDICIN & LÄKEMEDEL NR 3, 2013 Ansvarig utgivare: Carl-Gustaf Elinder, professor, avdelningschef, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Redaktion: Medicinskt ansvarig, Eva Andersén Karlsson, ordförande Stockholms läns läkemedelskommitté, docent, överläkare, Södersjukhuset · David Finer, redaktör, medicinjournalist · Sara Hallander, allmänläkare · Elin Jerremalm, apotekare · Malena Jirlow, informatör · Christer Norman, allmänläkare · Eva Wikström-Jonsson, klinisk farmakolog · Sten Ronge, apotekare · Anna Riesenfeld, apotekare · Eva Karlsson Holm, allmänläkare · Layout: Magnus Edlund · E-post lakemedelskommitten@sll.se · www.janusinfo.se · Tryck: Ineko, Stockholm 2013 · Omslagsbild: Stefan Carlsson, överläkare och Bodil Westman, onkologsjuksköterska, Karolinska Universitetssjukhuset, fotograf Ulf Hinds.



Information nyckelfråga i vård av patienter med prostatacancer

Patienter med prostatacancer förutsätts i högre grad än andra cancerpatienter själva fatta beslut om olika behandlingsalternativ. God information är en nyckelfråga. Primärvården bör känna till den hjälp som finns för patienter som drabbas av kroniska, livskvalitetnedsättande biverkningar efter behandling.

Av Stefan Carlsson, överläkare, processledare, Regionalt Cancercentrum (RCC), Stockholm/ Gotland, urologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Bodil Westman, onkologsjuksköterska, processledare, Regionalt Cancercentrum (RCC), Stockholm/ Gotland Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset

År 2011 diagnosticerades närmare 2000 män med prostatacancer i Stockholm-Gotland-regionen, varav omkring 28 procent tillhörde lågriskgruppen, omkring 35 procent intermediärgruppen och omkring 20 procent högriskgruppen (se faktaruta).

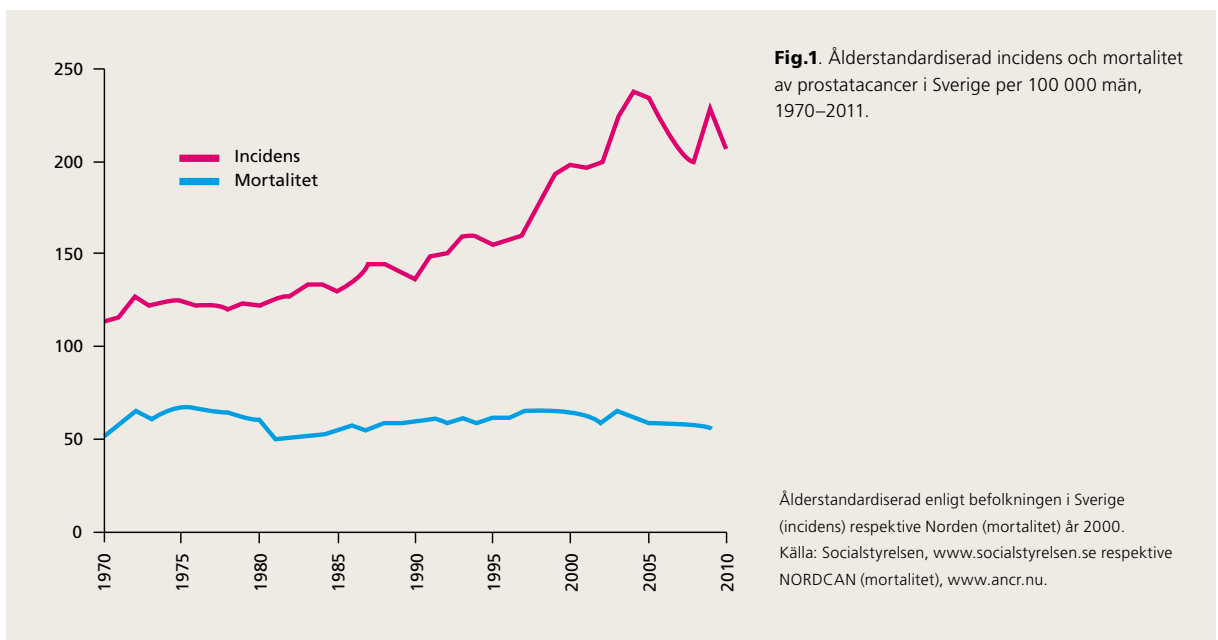
Metastaserad prostatacancer vid diagnos fanns hos 9 procent av männen, vilket är en minskning jämfört med år 2000 (17 procent). Antalet män som insjuknar i prostatacancer har ökat kraftigt sedan 1998, medan mortaliteten varit oförändrad sedan 1970-talet. Via hälsokontroller med PSA upptäcks fler tidiga tumörer.

Omkring 18 000 män i Stockholmsregionen lever med en prostatacancerdiagnos.

Diagnostik av prostatacancer

Prostatacancer upptäcks dels vid hälsoundersökning (PSA-testning utan symtom), dels på grund av symtom från nedre urinvägar eller andra symtom. I vår region upptäcks omkring 45 procent vid hälsoundersökning, och omkring 25 procent då patienten söker för symtom från nedre urinvägar.

Män med misstänkt prostatacancer på grund av för-



höjt PSA utreds i regionen på urologiska specialistmottagningar eller på sjukhus, där diagnosen ställs med mellanålsbiopsi, som möjliggör en indelning i olika riskgrupper.

Problemet med PSA är dess låga specificitet. En stor andel män med förhöjt PSA genomgår därför utredning, utan att cancer kan påvisas. Samtidigt har drygt 20 procent av män med "normala" PSA-värden (<3 ng/ml) en prostatacancer. Vi behöver bättre markörer som kan komplettera PSA, för att minska dödligheten i prostatacancer, samtidigt som vi önskar minska överdiagnostik och överbehandling.

Screening – en balans mellan för- och nackdelar

Det som talar för screening av prostatacancer är att sjukdomen ger symtom först sent i förloppet och då sällan är tillgänglig för behandling.

I en svensk studie med 14 års uppföljning påvisades en 44-procentig sänkning av dödligheten i prostatacancer till fördel för screening (Hugosson et al, 2010). I absoluta tal var dock minskningen av dödligheten i prostatacancer liten, 0,4 procent, vilket motsvarade att 293 män behövde PSA-testas för att ett dödsfall i prostatacancer skulle undvikas. För att förhindra ett dödsfall krävs att 12 fler cancerfall diagnostiserats i den screenade gruppen jämfört med kontrollgruppen. PSA-screening innebär inte bara en risk att behandlas "i onödan", (alltså att man utan behandling inte skulle komma att dö i sjukdomen), utan behandlingen tidigareläggs också. Därmed riskerar män att få leva med biverkningar av behandlingen i ett antal år innan sjukdomen eventuellt ger kliniska symtom.

En amerikansk myndighetsrapport resulterade i en klar rekommendation mot screening. Socialstyrelsen rekommenderar därför att man i Sverige utvärderar effekten av systematisk information om PSA följt av organiserad PSA-testning för de män 50–70 år som så önskar. Män som inte tagit del av innehållet i Socialstyrelsens PSA-broschyr



FOTO: ULF HINDS

Stefan Carlsson, överläkare, processledare, Regionalt Cancercentrum Stockholm/ Gotland, urologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

ska inte PSA-testas, om de inte har symtom eller undersökningsfynd som talar för prostatacancer.

Handläggning vid kontroll efter PSA-test

Män som själva efterfrågar prostatakontroll eller PSA-testning bör handläggas enligt nedan (ur Södra Regionens vårdprogram för öppenvården, som i höst sannolikt antas som nationellt vårdprogram för öppenvården):

- Män under 50 år upplyses om att prostatacancer är mycket sällsynt i deras ålder och att prostatakontroll därför inte är motiverad, med undantag för män med hereditet för prostatacancer diagnostiserad före 55 års ålder (se nedan). Med hereditet menas här män med två eller fler fall av prostatacancer i den nära släkten (två bröder, far och bror, farbror och farfar, bror och morbror eller morfar), varav någon diagnostiserats före 75 års ålder.
- Män med förväntad kvarvarande livstid under 10 år ska avrådas från PSA-testning.
- Män över 50 år med mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid ska få ta del av Socialstyrelsens PSA-broschyr och erbjudas en konsultation i primärvård eller företagshälsovård för individuell värdering av för- och nackdelar med prostatakontroller.



Faktaruta

- Lågrisk: T1–2 (cancern bedöms inte växa utanför prostatakapseln), Gleasonsumma 6 och PSA < 10 ng/ml
- Mellanrisk: T1–2 (cancern bedöms inte växa utanför prostatakapseln), Gleasonsumma 7 och PSA < 20 ng/ml, samt T1–2, Gleason 3+3=6 och PSA 10–19,9 ng/ml
- Högrisk: T3 (cancern bedöms växa utanför prostatakapseln) och/eller Gleasonsumma 8–10 och/eller PSA ≥ 20 ng/ml

- De män som därefter så önskar ska få genomgå PSA-testning, eventuellt kompletterad med prostata-palpation.
- Vid PSA över åtgärdsgränsen bör prostatapalpation utföras innan remiss till urolog.

Flera studier har visat att män med mycket låga PSA-värden har ytterst liten risk att drabbas av allvarlig prostatacancer inom ett par decennier. Många män PSA-testas årligen, vilket är meningslöst vid låga värden. Följande intervall rekommenderas för män som inte omfattas av definitionen för ärftlig högrisk:

- PSA < 1 µg/l hos män under 60 år: vart sjätte år.
- PSA < 1 µg/l hos män över 60 år: avråd från ytterligare PSA-testning.
- PSA 1–3 µg/l: vartannat år.

Det pågår dock redan idag en "vild screening" av prostatacancer i Stockholm. Det tas 130 000 PSA-prov årligen (ca 25 procent är för uppföljning), en 15 procents årlig ökning de senaste fyra åren. Omkring 60 procent av alla män 50–69 år har tagit åtminstone ett PSA-prov, och omkring 50 procent av PSA-proven tas av män över 65 år. Risken i Stockholm idag är att endast välinformerade och välutbildade män får tillgång till testet.

STHLM3 en annorlunda screeningstudie

STHLM3 är en randomiserad studie 2013–2014, som alla män 50–69 år skrivna i Stockholm inbjuds att delta i. Männen kommer att slumpas till ett PSA-test (kontrollarmen) eller till en blodprovspanel (experimentarmen), som avgör hur stor risk studiedeltagaren har för prostatacancer. Blodprovspanelen innehåller förutom PSA också andra testade varianter av PSA samt ett 60-tal genetiska markörer.

Syftet med studien är att undvika onödiga utredningar och reducera antalet negativa biopsier med drygt en fjärdedel. Ett delmål är att minska risken för att diagnosticera sådana tumörer där vi idag vet att det är osannolikt att de kommer att förkorta mannens liv eller påverka hans livskvalitet.

Minska överbehandling av lågriskprostatacancer

Risken att överbehandla män med lågrisktumörer är påtaglig. Metoder behöver utvecklas för att identifiera vilka patienter som ska genomgå operation eller strålbehandling, när behandlingen bör ske, samt vilka patienter som lämpar sig för aktiv monitorering. Socialstyrelsen har föreslagit att 60 procent av alla patienter med 10 års förväntad överlevnad och en lågriskprostatacancer (se faktaruta) ska aktivt monitoreras samt senare få ta ställning till behandling.



FOTO: ULF HINDS

Bodil Westman, onkologsjuksköterska, processledare, Regionalt Cancercentrum Stockholm/ Gotland Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset

God information en nyckelfråga

Det finns tre principiellt olika behandlingsstrategier vid lokaliserad prostatacancer: operation, strålbehandling, eller aktiv monitorering med fördröjd kurativ behandling vid behov. Utbudet av olika behandlingsalternativ och bristen på jämförande studier har gjort valet av behandling komplext för patienterna. Prostatacancervården intar en särställning inom cancervården i det att patienten själv får ta ett så stort ansvar i att informera sig om skillnader och likheter mellan de olika primärbehandlingarna. Väl utarbetad muntlig och skriftlig information om de olika behandlingsalternativens inverkan på prognos och livskvalitet är därför en nyckelfråga. I höst publiceras en "nationell patientinformation" på RCC:s hemsida.

Studie om att behandla lokalt avancerad högriskcancer

Vid högriskprostatacancer rekommenderar Socialstyrelsen kirurgi eller strålbehandling. Nyligen utförda registerstudier har påvisat att vid lokalt avancerad prostatacancer är prognosen betydligt sämre än vid sjukdom begränsad innanför prostatans kapsel. Den cancerspecifika dödligheten

ten utan behandling är exempelvis för en lokalt avancerad (T3) Gleason 7 tumör 52 procent efter endast 8 års uppföljning. De multimodala behandlingsstrategier, inklusive både kirurgisk och onkologisk behandling, som blivit en självklarhet i behandlingen av många andra cancerformer, saknar ännu vetenskapligt stöd vid prostatacancer, men kommer att studeras i en ny skandinavisk studie med start i år (SPCG 15).

Rehabilitering finns att få

Efter kurativ behandling (kirurgi eller strålning) är problem med läckage (urin och avföring) samt sexualfunktion mycket vanliga, oftast under en övergående period. Patienter ska innan kurativ behandling få råd och hjälp med detta av specialutbildade sjuksköterskor och/eller uroterapeut. I de fall, där urininkontinensbiverkan inte är övergående, finns också möjlighet till inkontinenskirurgi på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Vid nedsatt sexuell funktion bör patienten hänvisas till behandlande klinik för rådgivning. Riktlinjer för hanteringen av analinkontinens från en nationell arbetsgrupp har nyligen publicerats. Det är mycket viktigt att primärvården känner till att patienter, som drabbats permanent av dessa livskvalitetsnedsättande biverkningar, kan erbjudas rehabiliteringshjälp.

Uppföljning vid "icke kurativt behandlad" prostatacancer

I Stockholm råder mycket stora skillnader i klinisk praxis, i synnerhet i interaktionen mellan urolog/onkologkliniker och öppenvården/ASIH. RCC önskar kartlägga hur dessa patienter handläggs och under hösten 2013 implementera det nationella vårdprogrammet på webbplatsen www.viss.nu för att få en jämlik vård i hela regionen. Följande text används i ett vårdprogram i södra Sverige för öppenvården:

"Patienter med obehandlad, icke fjärrmetastaserad prostatacancer, som följts vid urologisk enhet och där bedömts ha en sjukdom som inte kommer att ge symtom eller kräva (hormonell) behandling på flera år, kan följas av allmänläkare. Särskilt för patienter som bor långt från urologisk enhet eller redan kontrolleras regelbundet av allmänläkare för någon annan sjukdom, är det rationellt med uppföljning av allmänläkare. Kontrollerna utformas enligt nedan:

- Blodprov med 6 månaders intervall: PSA, Hb och kreatinin, ALP
- Klinisk kontroll årligen. Anamnes: Miktionsbesvär och skelettsmärter. Rektalpalpation.

Indikation för återremiss eller diskussion med urolog

Obehandlade patienter: PSA > 30 µg/l om inget annat angivits, dubblering av PSA inom 1 år, stigande kreatinin, symtom som kan vara orsakade av cancersjukdomen.

Patienter med PSA över åtgärdsgränsen som inte påvisats ha prostatacancer återremitteras vanligen till den läkare som ordinerat PSA-provet. I remissen ska tydligt framgå provtagningsintervall, PSA-värden som ska föranleda ny remiss till urolog, samt hur länge uppföljningen ska pågå. Prostatapalpation behöver inte utföras om patienten inte har symtom från nedre urinvägar.

Nya mediciner för kastrationsresistent prostatacancer

På senare år har det kommit nya behandlingsalternativ för gruppen med kastrationsresistent prostatacancer. En registerstudie (Lissbrant et al) påvisar dock stora skillnader i landet i användningen av första linjens kemoterapi (docetaxel), skillnader som troligen också finns i Stockholm. Effektiva hormonpreparat, möjligen med förbättrad biverkningspotential, har kommit för denna patientgrupp (abirateron), och ytterligare hormonpreparat är på väg (enzalutamid). Nya läkemedel som alfastrålare (alfardin) är också under utvärdering.

■ **Läs mer:** Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl C-G, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725–32.

Lissbrant IF, Garmo H, Widmark A, Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer. *Acta Oncologica*, 2013; Early Online: 1–9.

RCC:s hemsida <http://www.cancercentrum.se/stockholmgotland>. Riktlinjer finns idag i vårdprogrammet men är inte sammanfattade till dokument i VISS (<http://www.viss.nu/>)

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013 – Stöd för styrning och ledning – Preliminär version <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2013/2013-2-29>

Wilt TJ et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:203-213.

Cancercellen förvandlingskonstnär som gäckar läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling av prostatacancer gäller främst sjukdomsstadier där kurativt syftande behandling inte är möjlig eller av andra skäl olämplig. Undantag är neoadjuvant och adjuvant behandling i samband med strålbehandling av prostatacancer som har en eller flera så kallade riskfaktorer. Alla andra former av läkemedelsbehandling för prostatacancer ges i ett pallierande syfte, förklarar Christer Kihlfors, urologisk kirurg, i en historisk överblick.

Av Christer Kihlfors, urologisk kirurg,
Aleris Specialistvård Täby

Förr eller senare avtar effekten av olika läkemedel. När hormonell manipulation med dagens traditionella medel (antiandrogener, kastrationsbehandling, östrogener och total androgenblockad) förlorar sin effekt talar man om kastrationsresistent sjukdom.

Beroende av androgener

Prostatacellerna är för sin tillväxt, mognad, proliferation och funktion beroende av androgener. Huvuddelen, 90–95 procent, kommer från testiklarnas testosteron. Binjurarna bidrar med bara 5–10 procent, huvudsakligen i form av androstenedione, dihydroepiandrosterone och dihydroepiandrosteronesulfat. Testosteron är i sig inte tumörframkallande men nödvändigt för tillväxt och spridning av tumörceller.

” Testosteron är i sig inte tumörframkallande men nödvändigt för tillväxt och spridning av tumörceller.

Testosteroninsöndringen regleras via axeln hypothalamus-hypofysen-gonaderna. Hypotalamiskt luteiniseringshormon-frisättande hormon (LHRH) stimulerar främre hypofysen, så att den frisätter luteiniseringshormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH). LH stimulerar Leydigcellerna i testiklarna till produktion av testosteron.

Väl i prostatakörteln omvandlas testosteron till 5-alfa-dihydrotestosteron (DHT) av enzymet 5-alfa-reduktas. DHT är en tio gånger starkare androgen än testosteron. Cirkulerande testosteron aromatiserar perifert och omvandlas till östrogen. Östrogenet tillsammans med cirkulerande androgener utövar en negativ feedback gentemot den hypothalamiska LH-sekretionen, vilket reglerar androgen-nivån [1].

Om man svälter prostataceller på androgener genomgår de programmerad celledöd, så kallad apoptos.

” Problemet är att prostatacancercellen är en riktig levnadskonstnär som på relativt kort tid (månader) lär sig hantera våra försök att bromsa dess framfart genom att stänga olika signaleringsvägar.

Antiandrogener i arsenalen

På 1980-talet införlivades gruppen antiandrogener i terapiarsenalen. Funktionen hos denna läkemedelsgrupp är att de tävlar om gunsten hos androgenreceptorn i prostatacellen. Man delar in antiandrogener i grupperna steroida och icke-steroida antiandrogener. Båda grupperna kan verka levertoxiskt.

Icke-steroida antiandrogener har enbart påverkan på androgenreceptornivån. Således sänks inte androgennivån i cirkulationen. Ibland kan till och med en lätt höjning ses. Bland läkemedel som bygger på denna princip används i Sverige främst flutamid (Flutamid, generiska synonymer) och bikalutamid (Bikalutamid, generiska synonymer). Bikalutamid är det enda antiandrogen som är godkänt för monoterapi.

Den vanligaste bieffekt som patienterna anför är bröstförstoring och ömmande bröstvårtor. Därför skall dessa patienter behandlas profylaktiskt genom en engångs stråldos om 15 Gy mot vardera bröstkörteln. Har patienten ändå besvär av brösttillväxt eller påtaglig bröstvärteömhet, brukar detta kunna lindras av tamoxifen.

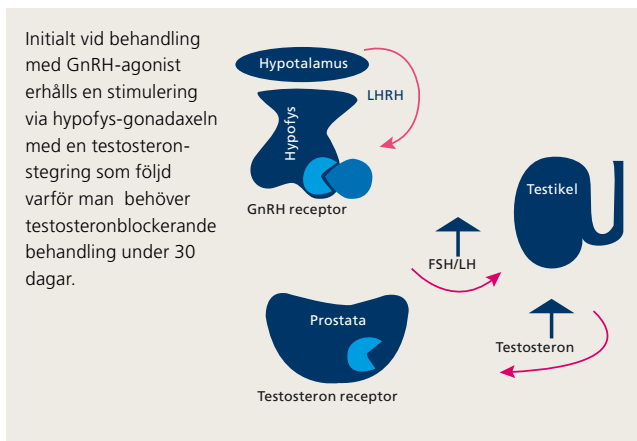
Bikalutamid har gett oss möjligheten att behandla lokalt avancerad prostatacancer utan att behöva beröva mannen

allt hans testosteron. När mannen har kvar testosteron i kroppen, uteblir benskörhet och många andra negativa metabola effekter som kastration medför. En inte ringa del av männen känner fortsatt sexuell lust och kan bibehålla sitt sexliv med stöd av PDE5- hämmande läkemedel.

Prostatacancer ansågs länge vara resistent mot cellgifter. Under 1990-talet användes mitoxantron mot skelettmärutor med gott resultat, dock utan att förbättra överlevnaden. Genombrottet kom 2004 med docetaxel som påvisade förlängd överlevnad hos patienter med kastrationsresistent prostatacancer.

Behandling idag och imorgon

En vanlig läkemedelsföljd hos en man som är 75+ och börjar med en behandlingskrävande lokalt avancerad prostatacancer som sedan fortsätter till kastrationsresistens är bicalutamid – GnRH-agonist – tillägg av bicalutamid till GnRH (= total androgenblockad) – im östrogen – docetaxel.



Abirateron (Zytiga) är ett läkemedel som påverkar signaleringen via cyp17. Dessutom finns ett nytt cytostatikum inom gruppen taxaner, cabazitaxel (Jevtana). Inom kort lanseras en ny antioandrogen, som även påverkar intracellulärt utöver den vanliga androgenreceptorn.

Vår förståelse för prostatacancer cellens inre liv ökar snabbt liksom utvecklingen inom nya behandlingsformer. Intressant är att prostatacancer cellerna i många fall är beroende av testosteron även i sitt kastrationsresistenta stadium. Cancer cellerna gör sig bland annat känsligare för det lilla testosteron som alltid finns kvar genom att skaffa sig fler androgenreceptorer och dessutom öka känsligheten hos dessa. Dessutom tar cancer cellen till andra signaleringsvägar för att stimulera celledning.

Problemet är att prostatacancer cellen är en riktig lev-



FOTO: ULF HINDS

Christer Kihlfors, urologisk kirurg, Aleris Specialistvård Täby

nadskonstnär som på relativt kort tid (månader) lär sig hantera våra försök att bromsa dess framfart genom att stänga olika signaleringsvägar. Det gör att vi sannolikt inte kommer kunna bota prostatacancer med läkemedel men väl stegvis förlänga livet på våra patienter så att de dör med en kronisk cancer och inte av den.

Mera handfasta tips och rekommendationer, som uppdaterades hösten 2012, finns på janusinfo.se.

■ **Läs mer:** 1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2013, s.80.

Välbeprövat dominerar vid prostatacancer

Den palliativa behandlingen av prostatacancer domineras av två läkemedel, bicalutamid och leuprorelin. Båda återfinns i Kloka Listan. Dessa läkemedel når patienten nästan uteslutande via recept och den största förskrivarkategorin är distriktsläkarna. De flesta läkemedel mot hormonkänslig prostatacancer har använts under mer än 10 år och flera finns numera som generika, jämför tabell.

Av Sten Ronge

Antalet behandlade patienter med medel mot prostatacancer har varit relativt konstant under de senaste åren. Efter att bicalutamid blev generiskt, sjönk det samlade läkemedelsbeloppet kraftigt för dessa medel.

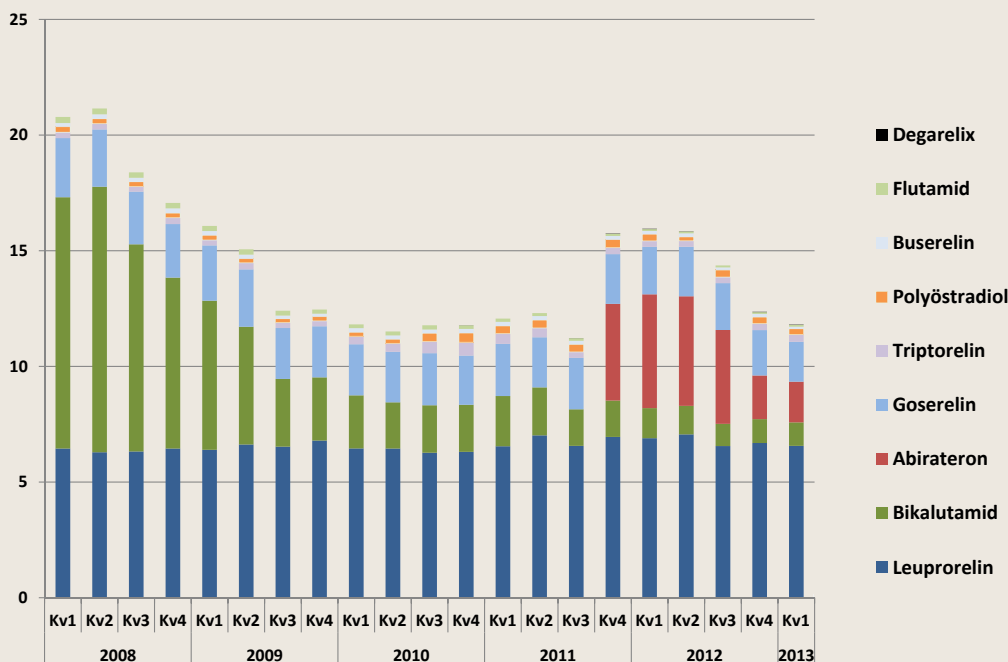
Abirateron är en ny extremt kostsam testosteronhämmare, jämför Figur. Medlet ingår inte i den allmänna läkemedelssubventionen då hälsovinster inte har bedömts stå i relation till priset. Exakt hur många patienter som har fått abirateron i Stockholms län är svårt att beräkna. För

att kunna erbjuda behandlingen till något lägre kostnad har rabattavtal tecknats mellan SLL och tillverkaren vilket medför att patienter får läkemedlet efter rekvisition och läkemedelsstatistiken för rekvisition saknar individdata. Försäljningsdata för recept och rekvisitioner för januari till april 2013 tyder på att kostnaderna för abirateron har varit mindre än 2012. Abirateron är nu godkänt, förutom för palliativt bruk, även till behandling innan kemoterapi är aktuellt, vilket kan medföra ökad användning.

Figur

Totalbelopp, förmånsbelopp + egenavgifter för läkemedel mot prostatacancer på recept till män i Stockholms län 45 år och äldre samt på rekvisition. Källa: VAL -GUPS

Totalbelopp MKr/kvartal



Tabell

Läkemedel till palliativ behandling av prostatacancer. Beräknat totalbelopp för recept till män 45 år och äldre avser ett genomsnitt i SLL för 2013 (jan. – apr.)

Läkemedelsgrupp	ATC-namn, tillförelse	Godkänt läkemedel	Exempel på handelsnamn	Totalbelopp recept kronor per definerad dygnsdos (SLL 2013)	Anmärkning
Antiandrogen- receptorblockerare	Bikalutamid p.o.	1999	Casodex	3	I Kloka Listan 2013
Antiandrogen- receptorblockerare	Flutamid p.o.	2000	Generisk	11	
Antiandrogen - synteshämmare	Abirateron p.o.	2011	Zytiga	1 043	Ej subvention Tillverkarrabatt
GnRH-analog	Buserelin s.c.	1993	Suprefact depot	34	
GnRH-analog	Leuprorelin s.c.	1980-talet	Enanton depot	35	I Kloka Listan 2013
GnRH-analog	Goserelin s.c.	1980-talet	Zoladex	41	
GnRH-analog	Triptorelin s.c.	2001	Gonapeptyl	35	
Gonadotropinantagonist	Degarelix s.c.	2009	Frimagon	33	
Östradiol	Polyestradiol i.m.	1960	Estradurin	19	I Kloka Listan 2013 Andrahands- rekommendation

EMA vill begränsa bruket av cilostazol

Rapporter om hjärtbiverkningar och allvarliga blödningar har bidragit till att europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté, CHMP, nu rekommenderar att användningen av läkemedel som innehåller cilostazol bör begränsas. I Sverige marknadsförs cilostazol som Pletal.

Av Eva Wikström-Jonsson

Enligt rekommendationerna bör läkemedlet inte ges till patienter som har haft allvarlig takyarytmi, som har instabil angina eller som har haft hjärtinfarkt eller genomgått en koronar intervention de senaste sex månaderna. Pletal bör inte heller ges till patienter som behandlas med två eller flera trombocythämmande eller antikoagulerande läkemedel. Kombination med ginkgo biloba bör också undvikas på grund av misstankar om ökad blödningsrisk.

Det finns också risk för interaktioner med cilostazol, och dosen ska reduceras till patienter som använder läkemedel som är starka hämmare av CYP3A4 eller CYP2C19, se vidare i exempelvis Sfinx-databasen. Exempel på sådana läkemedel är erytromycin och ketokonazol. Grapefruktjuice kan ge samma typ av effekt och bör undvikas av patienter som behandlas med cilostazol.



Grapefruktjuice kan interagera med cilostazol

Källa:

<http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/EMA-rekommenderar-begransad-anvandning-av-Pletal->

Zzzz...ömnmedel med små effekter

Den objektiva effekten av sömnmedlen zolpidem, eszopiklon (den ena stereoisomeren av zopiklon) och zaleplon var en snabbare insomningstid med i genomsnitt 22 minuter, eller 42 minuter, om placeboeffekten räknas in. Effekten av de så kallade z-läkemedlen är liten och måste vägas mot riskerna enligt en metaanalys publicerad i British Medical Journal.

Av Elin Jerremalm

FOTO: ISTOCKPHOTO



Metaanalysen bygger på publicerade och opublicerade data inlämnade till den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) vid registreringsansökan. Det minskar risken för publikationsbias. Dock var samtliga studier sponsrade av läkemedelsindustrin.

Bör användas försiktigt

I analysen inkluderades 13 randomiserade placebokontrollerade studier (n = 4 378). Den subjektiva effekten på insomningstid jämfört med placebo var bara -7 minuter, och skillnaden var inte signifikant. Den objektiva effekten mätt med polysomnografi var -22 minuter (95 % konfidensintervall -33 till -11) jämfört med placebo. Behandlingsdu-

rationen var i medeltal 34 dagar (14–180 dagar).

– Man ska använda dessa läkemedel med försiktighet på grund av risk för toleransutveckling samt ofördelaktiga farmakodynamiska interaktioner vid samtidigt alkohointag. Behandlingen ska vara kortvarig och i första hand ska man testa icke-farmakologiska metoder, säger docent Mussie Msghina, överläkare och ordförande i expertrådet för psykiatriska sjukdomar.

Omsätts långsammare hos kvinnor

Insomningseffekten var störst i äldre studier, vid högre doser, vid längre behandlingsduration, i studier med fler yngre eller fler kvinnor och i studier på zolpidem. Zolpidem metaboliseras långsammare hos kvinnor och den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, rekommenderar numera att kvinnor tar hälften så hög dos som män.

För sekundära utfallsmått som uppvaknande, total sovtid och sömnkvalitet sågs ingen skillnad mellan läkemedelsbehandlade och placebogruppen, men dessa mått fanns bara med i några av studierna.

I Sverige finns inget registrerat preparat som innehåller eszopiklon, endast zopiklon som innefattar båda stereoisomererna.

Relaterat:

Kvinnor metaboliserar sömnmedel långsammare än män.
<http://www.janusinfo.se/Nyheter/Nyhetslista/2013/Kvinnor-metaboliserar-somnmedel-langsamare-an-man/>

Källor:

NICE: Small benefits of Z drugs over placebo for insomnia. Eyes on Evidence maj 2013

<https://www.evidence.nhs.uk/documents/j-nhs-evidence-comms-publications-eyes-on-evidence-eyes-on-evidence-probiotics-domestic-violence-insomnia-and-more.pdf>

Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2012 Dec 17;345:e8343. PubMed, Fulltext (open access)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248080>

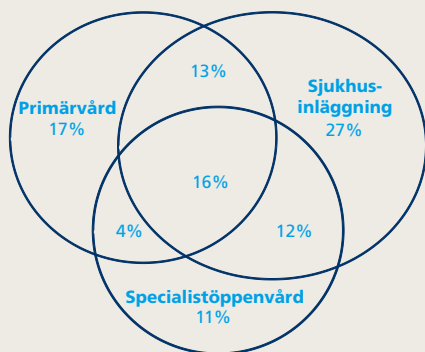
<http://www.bmj.com/content/345/bmj.e8343>

Stabil prevalens av hjärtsvikt i Sverige (autoreferat)

Från 2006 till 2010 var prevalensen av kronisk hjärtsvikt oförändrad i Sverige. Det beror på att incidensen sjönk hos båda könen med 24 procent ($p < 0,001$) och mortaliteten med 19 procent ($P < 0,001$). Men femårsöverlevnaden är fortfarande så låg som 48 procent trots sjunkande mortalitet.

Av Ramin Zarrinkoub, distriktsläkare,
Storvretens vårdcentral, Tumba

Fördelningen av alla 36 420 patienterna
med kronisk hjärtsvikt år 2010



Resultaten kommer från en tvärsnittsstudie på 88 038 patienter baserad på registrerade patientdata i Stockholms läns landstings administrativa datalager (VAL).

Prevalensen av kronisk hjärtsvikt är 2,2 procent och incidensen 3,8/1 000 personår, båda värdena lika hos kvinnor och män. Mortaliteten var 3,2/1 000 personår hos kvinnor och 3,0/1 000 personår hos män. Den åldersjusterade mortaliteten var 29 procent högre hos män ($P < 0,001$). Femårsöverlevnaden var 48 procent (45 procent hos kvinnor och 51 procent hos män; $P < 0,05$).

Alla patienter som någon gång i primärvården (2003–2010), slutenvården (1997–2010) eller specialistöppenvården (1997–2010) blivit registrerade med diagnosen kronisk hjärtsvikt (ICD-10=I50) inkluderades. Prevalens, incidens, mortalitet, femårsöverlevnad och trender under fem år (2006–2010) studerades. Resultaten standardiserades för den demografiska strukturen i Sverige år 2010.



FOTO: ISTOCKPHOTO

Kronisk hjärtsvikt orsakar livslångt lidande och hög vårdkonsumtion. Epidemiologin för hjärtsvikt har med stor sannolikhet förändrats till följd av demografiska förändringar med åldrande befolkning, effektivare behandling av kronisk hjärtsvikt och dess bakomliggande riskfaktorer (hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom) samt nya diagnostiska kriterier.

Källor:

Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, Kahan T. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. Eur J Heart Fail. 2013 May 3. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645498>

Antibiotika sällan indicerad vid mykoplasmainfektion

Det finns ingen dokumenterad nytta av antibiotikabehandling vid akut bronkit, oavsett om orsaken är virus, mykoplasma eller klassiska bakterier. – Mykoplasmaabetingad övre luftvägsinfektion och bronkit är i princip självläkande. I omkring tio procent av mykoplasmainfektionerna rör det sig om pneumoni, som ska behandlas med antibiotika, säger docent Jonas Hedlund, infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.

Av David Finer

ISTOCKPHOTO



Mykoplasmainfektionerna ger vanligen enbart långdragen hosta, det vill säga lindriga luftvägsinfektioner. Vid svårare infektioner med mykoplasma som lunginflammation be-

” *Mykoplasmaabetingad luftvägsinfektion och bronkit är i princip självläkande.*

hövs andra antibiotika än det vanliga penicillinet, nämligen makrolider eller doxycyklin.

Enligt en studie av Mills och medarbetare publicerad i British Medical Journal 2005 sågs dock ingen skillnad i utläkning vid samhällsförvärd mykoplasmapneumoni,

när β -laktamantibiotika jämfördes med antibiotika med effekt mot mykoplasma.

Överbehandling av mykoplasmainfektioner

– Mykoplasmainfektioner är oftast inte allvarliga och behöver inte annan specialistsjukvård utan kan behandlas inom primärvården. Jag tror att man ofta överbehandlar mykoplasmainfektioner. Det finns bland vissa läkare en felaktig uppfattning om effektiviteten av antibiotika och hostmediciner vid mykoplasmaabronkit. Mykoplasmaabetingad luftvägsinfektion och bronkit är i princip självläkande. I omkring tio procent av mykoplasmainfektionerna rör det sig dock om pneumoni, som ska behandlas med antibiotika. Mykoplasmaabakterien är svårödlad och kan i rutinsjukvård bara påvisas med PCR och antikroppstest. Allmänläkare kan vid misstanke göra PCR-prov från nasofarynxsekret, säger Jonas Hedlund.

Återbesök rekommenderas normalt inte

Anekdotiska patientuppgifter antyder också att vissa läkare rekommenderar återbesök så sent som efter 10 dagar.

– Vi brukar normalt inte ha återbesök efter mykoplasmapneumoni om det inte finns speciella skäl till detta; i så fall bokar vi återbesök efter 6–8 veckor. Däremot ska patienten rekommenderas att höra av sig till sin läkare om hon/han inte förbättrats på givna behandling. Förbättringen inträffar normalt inom 2–3 dagar, säger Jonas Hedlund.

Under första kvartalet 2013 minskade antibiotikaförsäljningen på recept i Sverige med nio procent jämfört med motsvarande period förra året. Minskningen skedde i 19 av 21 län. Störst minskning sågs för antibiotika som ofta används mot luftvägsinfektioner (-13 %), framförallt makrolider och doxycyklin, som ofta används mot *Mykoplasma pneumoniae*. Minskningen beror troligen på minskat antal fall av *Mykoplasma pneumoniae*.

Nitrofurantoin och pivmecillinam kan ges vid afebril UVI hos män

På grund av ökad resistens mot nuvarande terapi (ciprofloxacin och trimetoprim) anser Smittskyddsinstitutet att symtomatisk afebril urinvägsinfektion (UVI) hos män bör kunna behandlas på samma sätt som hos kvinnor, med nitrofurantoin eller pivmecillinam.

Av Elin Jerremalm

Vid symtomatiska urinvägsinfektioner hos män har hittills ciprofloxacin och trimetoprim ofta varit förstahandsval. Anledningen är att de ger höga koncentrationer i prostatakörteln och vid febril UVI är prostata involverad i infektionen hos över 90 procent av patienterna.

Det är dock oklart huruvida prostatakörteln är infekterad vid afebril UVI varför dessa fall, enligt rapporten från Smittskyddsinstitutet, bör kunna behandlas med nitrofurantoin eller pivmecillinam. Preparaten ger en hög antibakteriell aktivitet i urinen och resistensen hos *Escherichia coli* är låg.

Uppföljning av effekten vid UVI-behandling hos män är viktig och patienten ska informeras om att återkomma vid förvärrade eller fortsatta symtom.

” Uppföljning av effekten vid UVI-behandling hos män är viktig och patienten ska informeras om att återkomma vid förvärrade eller fortsatta symtom.

Resistensen ökar hos *E coli*

Escherichia coli orsakar de flesta UVI hos både män och kvinnor. Framförallt hos män förekommer dock en ökad andel av andra typer av *Enterobacteriaceae* samt *Enterococcus faecalis*.

Resistensutvecklingen hos *Escherichia coli* ökar. Till exempel har ciprofloxacinresistensen hos män nu nått 20 procent och den kombinerade resistensen mot ciprofloxacin och trimetoprim uppgår till 13 procent. Dessa faktorer gör att odling är indicerad i samband med en behandlingsstart.

Stockholms rekommendationer

Med anledning av Smittskyddsinstitutets rapport har rekommendationen vid urinvägsinfektion hos män ändrats.



FOTO: ISTOCKPHOTO

Kloka Listan och Strama Stockholm rekommenderar nu nitrofurantoin (50 mg x 3 i 7 dagar) eller pivmecillinam (200 mg x 3 i 7 dagar) vid nedre urinvägsinfektion utan feber hos män. Som tidigare rekommenderas urinodling före insättning av antibiotika och uppföljning vid UVI hos män.

Det finns ett stort behov av randomiserade, jämförande studier av olika behandlingsstrategier eftersom sådana saknas.

- **Läs mer** på Smittskyddsinstitutet. Urinvägsinfektion hos män. April 2013 <http://korta.nu/egi4b>
Smittskyddsinstitutet. Nationell resistensövervakning, ResNet <http://korta.nu/4ctaj>
Strama Stockholm. Nedre urinvägsinfektioner hos män. Vårdprogram 2012-12-12 <http://korta.nu/tygwi>

Antihistaminbehandling kan ge snabb effekt vid rinit

I samband med pollensäsongen vill expertrådet för luftvägs- och allergisjukdomar påminna om att tablettbehandling med antihistaminer har snabbt insättande effekt. I hudtester noteras effekt inom någon timme efter intag av till exempel loratadintabletter och i placebo-kontrollerade studier på allergisk rinit minskar symtomen signifikant redan under de första dagarnas behandling.

Av Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för luftvägs- och allergisjukdomar

FOTO: ISTOCKPHOTO



Det är en på vissa håll utbredd uppfattning att behandling med antihistamin måste inledas veckor före symtomdebut, men detta är antagligen en sammanblandning med rekommendationerna för substanser som natriumkromoglikat, vilka har en annan verkningsmekanism. Vid nästäppa är det väletablerat att nasal steroid har bättre effekt än perorala antihistaminer.

I internationella behandlingsriktlinjer rekommenderas i första hand icke-sederande histamin (H₁)-receptorantagonister vid allergisk rinokonjunktivit [1,2]. I Kloka Listan 2013 [3] rekommenderas substanserna loratadin (originalprodukt Clarityn) och cetirizin (originalprodukt Zyrlex).

Vid uttalad nästäppa har nasal steroid bättre effekt, och expertrådet rekommenderar därför, i enlighet med gällande behandlingsrekommendationer, byte till eller tillägg av nasal steroid om nästäppan kvarstår trots behandling med per orala antihistaminer [1-2,4].

” *Den munlösliga beredningsformen är dyrare än konventionella tabletter, men kan vara enklare att använda i akuta situationer eftersom den inte kräver tillgång till vatten.*

Subventionerad loratadinmixtur saknas

Loratadin klassas som ett icke-sederande läkemedel. Originalpreparatet Clarityn tillhandahålls för närvarande inte i någon beredningsform eller förpackning som omfattas av läkemedelsförmånen.

För vuxna och barn över 2 år med en kroppsvikt över 30 kg rekommenderas doseringen 10 mg 1x1 enligt produktinformationen [5]. Effekt och säkerhet har inte fastställts på barn under 2 år.

Munsönderfallande tabletter finns i form av Loratadin Sandoz (10 mg). Den munlösliga beredningsformen är dyrare än konventionella tabletter, men kan vara enklare att använda i akuta situationer eftersom den inte kräver tillgång till vatten. Även de munlösliga beredningsformerna kräver dock att patienten kan svälja. Loratadin finns i flytande form för närvarande endast som Clarityn sirap, vilken inte omfattas av läkemedelsförmånen.

Zyrlex mixtur kan användas från 2 års ålder

Cetirizin har i kliniska prövningar rapporterats ge sedering lite oftare än placebo. Förutom konventionella tabletter finns sugtabletter (Acura), men dessa är inte förmånsberättigade.

Cetirizinberedningarna har doseringsanvisning motsvarande 5 mg två gånger dagligen från 6 års ålder och 10 mg 1x1 från 12 års ålder [6,7]. Endast originalprodukten Zyrlex finns som oral lösning och orala droppar. Dessa beredningar är förmånsberättigade och har doseringsanvisningar från 2 års ålder. Zyrlex tabletter är däremot inte förmånsberättigade.

Desloratadin oral lösning till barn billigare

Loratadins aktiva metabolit, desloratadin (Aerius, generiska synonymer), rekommenderas inte i Kloka Listan. Desloratadin i tablettform har hittills varit dyrare än loratadin respektive cetirizin, och expertrådet har inte funnit evidens för några effekt- eller säkerhetsfördelar som motiverar en rekommendation.

Desloratadin–Aerius finns som konventionell tablett med doseringsanvisning från 12 års ålder, munsönderfallande tablett i två olika styrkor med doseringsanvisning från 6 års ålder samt som oral lösning med doseringsanvisning från 1 års ålder [8]. Samtliga dessa beredningsformer ingår i läkemedelsförmånen.

Det är endast motiverat att använda oral lösning av desloratadin till barn som behöver en flytande beredning. Läkemedlet doseras en gång per dag jämfört med cetirizin (Zyrlex) och är dessutom något billigare. Denna patientkategori är dock så liten att den inte motiverat att produkten rekommenderas i Kloka Listan 2013.

Referenser:

1. ARIA
2. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al; Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):466-76.
3. Kloka Listan 2013
4. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid allergisk rinit; Information från Läkemedelsverket 2003:(14)3
5. Läkemedelsverket. Produktinformation Clarityn
6. Läkemedelsverket. Produktinformation Acura
7. Läkemedelsverket. Produktinformation Zyrlex
8. Läkemedelsverket. Produktinformation Aerius

Barn med magont får bristfällig vård

Barn och ungdomar med långvariga mag-tarmproblem blir för dåligt omhändertagna och för mycket utredda. Ofta följs inte kost- eller läkemedelsbehandling upp ordentligt. Behandlingen av funktionella mag- tarmsjukdomar (FMT) bör inbegripa samtal, kognitiv beteendeterapi (KBT), hypnos och dietiststöd vid eventuella uteslutningsdieter. Men de flesta av dessa vårdformer finns inte tillgängliga inom landstinget.

Av David Finer

Det konstaterar en grupp specialistläkare bakom ett nytt regionalt vårdprogram. FMT bland barn och ungdomar är 10–25 procent, och omkring 2–5 procent av alla barn som söker på vårdcentralerna.

Henry Nyhlin, överläkare på Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, specialist i gastroenterologi och en av experterna bakom rapporten, medger att skrivningarna om bristerna i hypnos- och KBT-behandling i rapporten var kontroversiella.

– Vi hade en del diskussion kring vårdprogrammet avseende detta. Men det hade varit konstigt att ta bort skrivningar om det som faktiskt fungerar, bara för att det ännu inte finns tillgängligt. Ett vårdprogram ska ses som något som ställer samman evidensen om det som är mest effektivt. Vad gäller tillgången till hypnos och KBT ligger länder som Holland och Storbritannien längre fram än vi gör i Sverige.

FMT definieras som en viss kombination av kroniska och återkommande symtom som inte kan förklaras med strukturella eller biokemiska avvikelser. I vårdprogrammet föreslås bland annat att det bör etableras en god kontakt med en läkare som strukturerat förklarar sjukdomsbilden och följer upp behandlingen, ett utökat samarbete mellan barnsjukvård och barnpsykiatri samt att negativa effekter av onödiga utredningar bör undvikas.

Programmet finns att beställa på <http://www.produktions-samordning.se/sv/Publikationer/Smartdominerade-funktionella-mag-tarmsjukdomar-hos-barn-och-ungdomar/>.

■ **Läs mer** på Olén O, Uusijärvi A, Grimheden P, Grahnquist L. Regionalt vårdprogram. Smärtdominerade funktionella mag-tarmsjukdomar hos barn och ungdomar. Stockholms läns landsting. 2013.

Protonpumpshämmare misstänks ge svåra biverkningar skriver expertråd

Pneumoni, tarminfektion och fraktur är sällsynta men allvarliga biverkningar som troligen kan kopplas till användning av protonpumpshämmare (PPI). Förskriv försiktigare, uppmanar företrädare för Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för gastroenterologiska sjukdomar i en artikel i Läkartidningen.

Av David Finer

PPI är effektiva läkemedel och har länge betraktats som säkra. De används av omkring 5–10 procent av befolkningen och i åldrarna ≥ 85 år av omkring 30 procent. Inom Stockholms läns landsting har förskrivningen av PPI till de högre åldersgrupperna ökat med 40 procent 2006–2009.

Betydande överförbrukning

Flera studier har också påvisat en betydande överförbrukning av PPI, 30–70 procent, mest kopplad till ulkusalprofylax och dyspepsi. Orsaker kan vara en kombination av fel indikation, intensiv marknadsföring, bristande information och slentrianmässig iterering utan att ompröva indikationen för behandling. En annan viktig orsak kan vara uppträdande av en rekyleffekt, även vid kort tids PPI-medicinering, vilket resulterar i att patienten kan känna sig tvungen att återuppta medicineringen.

I ett examensarbete inom farmakoterapi vid Uppsala universitet har Amani Kafri nyligen undersökt förskrivningsmönster av PPI i Stockholms läns landsting. Under andra halvan av 2011 nyinsattes 32 155 patienter på PPI inom landstinget. Av dessa kunde bara 26 procent länkas till en diagnos som förklarar förskrivningen.

Ulkussjukdomen har minskat

Den kraftigt ökande medicineringen med PPI sedan många år kan alltså knappast förklaras av någon påtaglig förändring av sjukdomspanoramat när det gäller syra-relaterade sjukdomar. Under de senaste 20–30 åren har ulkussjukdomen i flera länder snarast minskat i både slut- och öppenvård. Under det senaste decenniet har i Sverige, tack vare de syrahämmande läkemedlen, färre vårdats på sjukhus vid magsår. Refluxsjukdom har knappast någonsin varit en orsak till sjukhusvård. Den vanligaste korrekta

indikationen för protonpumpshämmare är numera refluxsjukdom, en sjukdom vars incidens är oförändrad.

Samtidigt har antalet observationsstudier och fallrapporter i den vetenskapliga litteraturen ökat om ett möjligt samband mellan användning av syrahämmande läkemedel, främst protonpumpshämmare (PPI), men även histaminreceptorantagonister, och pneumoni, tarminfektion och fraktur. Vad gäller till exempel pneumoni har fallkontroll- och kohortstudier samt metaanalyser av dessa visat på högre risk för nosokomiala (vårdrelaterade) än för sam-

” *Inom Stockholms läns landsting har förskrivningen av PPI till de högre åldersgrupperna ökat med 40 procent 2006–2009.*

hällsförvärvade infektioner, som oftast inträffade tidigt i behandlingen. Biverkningsrisken var dosrelaterad.

Sådana studier bevisar inga samband, men misstankarna stärks av överensstämmelsen mellan resultaten av många studier med bekräftade dos-effektsamband i vissa fall.

Stora tänkbara biverkningseffekter

De diskuterade biverkningarna är sällsynta, men med tanke på den stora användningen och den sannolikt stora överförbrukningen av PPI, kan de tänkbara effekterna i en population bli stora.

Följsamheten till de korrekta indikationerna måste bli bättre och PPI inte ordinerar vid andra tillstånd än de syra-relaterade sjukdomarna reflux, ulkus, och möjligen som ulkusprofylax vid ASA-/klopidogrelbehandling till högriskpatienter, skriver experterna och uppmanar till kontinuerlig omprövning av terapin och ökad återhållsamhet vid PPI-förskrivning. Misstanke om allvarlig läkemedelsbiverkan bör rapporteras till Läkemedelsverket.

Risk för reboundfenomen

Vid utsättning av protonpumpshämmare som använts regelbundet i två månader eller mer finns risk för så kallade reboundfenomen, alltså en hypersekretion av saltsyra som reaktion på den tidigare suppressionen.

– Man skall komma ihåg att rebound inte uppträder hos alla. Jag brukar säga åt mina patienter att sluta tvärt, förvarnar om eventuell rebound och ber dem ha lämpligt antacidum till hands att ta vid behov de första två veckorna efter utsättning, säger Mikael Lördal, överläkare, Stockholm Gastro Center, Sophiahemmet och ordförande i expertrådet för gastroenterologiska sjukdomar.

■ **Läs mer** Backman L, Schmidt D, Vitols S. Protonpumpshämmare misstänks ge allvarliga biverkningar. Försiktigare förskrivning bör övervägas och på korrekta indikationer. Läkartidningen nr 16 2013 volym 110, s. 828-31. http://www.lakartidningen.se/store/articlepdf/1/19513/LKT1316s828_831.pdf

Expertrådet för luftvägs- och allergisjukdomar

Till Stockholms läns läkemedelskommitté är 21 expertråd knutna. Dessa utarbetar rekommendationer för läkemedelsbehandling inom olika terapiområden och kommenterar aktuella medicinska studier. Evidens presenterar de olika expertråden och deras medlemmar. Samtliga expertråd finns på www.janusinfo.se.



Michael Runold

Ordförande, med dr, överläkare,
Lung Allergi kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset



Helena Almer

Distriktsläkare
Gustavsbergs vårdcentral



Elin Dahlén

Leg apotekare
Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen



Elisabeth Ihre

Med dr, specialitläkare
Asthma/Allergi,
Cityakuten



Henrik Ljungberg

Med dr, specialitläkare
Lungmottagningen,
Astrid Lindgrens barnsjukhus



Lars Lundblad

Docent, överläkare
Öron- näs- och halskliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset



Päivi Söderman

Specialitläkare
Barnallergologen,
Karolinska Universitetssjukhuset



Karin Toll

Med dr, sektionschef
Öron- näs- och halskliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset



Eva Wikström-Jonsson

Docent, bitr överläkare
Klinisk farmakologi,
Karolinska Universitetssjukhuset

Kalendarium – ett axplock av fortbildningar



Kom ihåg att flera fortbildningar kräver föranmälan. Se www.janusinfo.se/fortbildning för fullständig information om kommande fortbildningsaktiviteter och föranmälan.

Augusti

22 3-dagars utbildning, första tillfället är 22/8, andra tillfället 23/8 och sista tillfället är 4/9.

Klinisk försäkringsmedicin för AT-läkare hösten 2013

Plats: Fataburen, Magnus Ladulåsgatan 63 A

Målgrupp: AT-läkare

27 tisdag, kl. 12.00–13.00, lunch serveras i samband med föreläsningen

Update om läkemedel på Karolinska Solna.

Tema: Telemedicinsk hemtitrering (prel. tema)

Plats: KS-restaurangen, matsal 1

Målgrupp: Läkare

September

3 tisdag, kl. 12.00–13:00, lunch serveras i samband med föreläsningen

Update om läkemedel på Karolinska Huddinge.

Tema: Läkemedelshantering i kvalitetsregistrets beslutsstöd

Plats: Restaurang 61:an, separat matsal

Målgrupp: Läkare

10 tisdag, kl. 12.00–13.00, lunch serveras i samband med föreläsningen

Update om läkemedel på Karolinska Solna.

Tema: Läkemedel och miljö

Plats: KS-restaurangen, matsal 1

Målgrupp: Läkare

12 torsdag, kl 08.00–16.30

Stockholms läns demensdag – Primärvården och personen med demenssjukdom

Plats: Ingenjörshuset, Malmkillnadsgatan 46, T-bana Hötorget

Målgrupp: Personal från primärvård, geriatrik och kommun, politiker

17 tisdag, kl. 12.00–13.00, lunch serveras i samband med föreläsningen

Update om läkemedel på Karolinska Huddinge.

Tema: Intravenös järnbehandling

Plats: Restaurang 61:an, separat matsal

Målgrupp: Läkare

18 onsdag, kl. 13.30–16.15

Fortbildning för ST-läkare i geriatrik: Njursvikt och njursjukdomar

Plats: Gråa rummet, plan 5, Stockholmsgeriatriken Sabbatsberg

Målgrupp: ST-läkare i geriatrik, läkare, geriatriker, handledare

19 torsdag, kl. 12.00–16.30, lunch serveras från kl 12.00.

Fortbildning för specialister i allmänmedicin, Norrtälje:

Osteoporos, D-vitaminbrist. Lokal frakturkedja i Norrtälje

Plats: ROS, Norrtälje sjukhus

Målgrupp: Specialistläkare

24 tisdag, kl. 12.30–16.15, lunch serveras från kl. 12.30

Fokus Äldre – Update Geriatrik. Förmaksflimmer,

Nya och gamla antikoagulantia och Hjärtsvikt

Plats: Fataburen, Magnus Ladulåsgatan 63 A

Målgrupp: Geriatriker, ST-läkare i geriatrik, läkare

24 tisdag, kl. 12.00–13.00, lunch serveras i samband med föreläsningen

Update om läkemedel på Karolinska Solna.

Tema: Intravenös järnbehandling

Plats: KS-restaurangen, matsal 1

Målgrupp: Läkare

25 onsdag, kl. 13.30–16.30, lunch serveras från 12.30, föreläsning startar 13.30

Fortbildning för specialister i allmänmedicin, Södra nätverket.

KOL och spirometri

Plats: Magnus Ladulåsgatan 63 A, gatuplan

Målgrupp: Allmänläkare

25 onsdag, kl 18.00–19.30, buffé serveras från 17.00, föreläsning startar 18.00

Onsdagsseminarium. Fettskolan

Plats: Westmanska Palatset, Holländargatan 17, Stockholm

Målgrupp: Läkare och sjuksköterskor

26 torsdag, kl 13.30–16.30

Temaeftermiddag för ST-läkare i psykiatri.

Psykiatern vid katastrof – organisation, psykiska reaktioner, bemötande

Plats: Föreläsningssalen Norra Stockholms Psykiatri, Vårdvägen 3, Stockholm (Capio S:t Görans sjukhusområde)