

Rapport om läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

NR 214 • JUNI 2018



Text: Maria Palmetun Ekbäck, Hudkliniken, USÖ och Läkemedelscentrum

LUPUS ERYTHEMATOSUS – "en stor imitator"



Lupus betyder varg. Tidigare när ingen behandling fanns fick patienter med svår lupus i ansiktet ett vargliknande utseende på grund av ärrbildningen.

Lupus erytematosus är en ovanlig inflammatorisk autoimmun sjukdom som kan manifesteras sig i flera olika organsystem och diagnosen är således inte enkel att ställa. Innan rätt diagnos har ställts, så kan patienten således söka för en rad olika symtom. Vid läkemedelsbehandling av patienter med systemisk lupus erytematosus (SLE) måste val av terapi vägas noga mot risken att försämra grundsjukdomen.

I Rapport om läkemedel kommer vi därför publicera en artikelserie kring LE i dess olika former.

Vid systemisk lupus erytematosus förekommer ofta hudengagemang. Vid kutan lupus erytematosus (CLE) är hudengagemang det dominerande.

SLE är vanligast hos kvinnor och 90 % av de drabbade är kvinnor i åldern 15–45 år. Incidensen hos kaukasier är 2–8/100 000 och prevalensen någonstans mellan 15–50/100 000. Prevalensen för kutan LE tros vara i nivå med SLE.

Läkemedel kan provocera och försämra LE, både den systemiska formen och de kutana varianterna och kallas för läkemedelsinducerad lupus erytematosus (DILE). Den systemiska varianten av DILE uppvisar samtliga karaktäristika för SLE såsom artralgi, myalgi, serosit och feber, medan njurpåverkan och hudengagemang är mycket ovanligare. Läkemedelsutlöst kutan LE (DILE) kan manifesteras sig i akut, subakut eller kronisk form. Den subakuta varianten av läkemedelsutlöst kutan LE (SCLE) är vanligast.

Etiologin till LE är inte till fullo känd, men flera olika faktorer tros samverka såsom genetiska faktorer, polymorfism i komplement- och TNF-gener, hormoner (östrogon och progesteron) och UV-ljus. Lupus erytematosus är en polygen autoimmun sjukdom kopplad till olika HLA-subtyper, men de som främst associeras till LE-sjukdomen är gener av HLA klass II-komplexet (HLA-DR 2 och 3).

I detta nummer inleder vi med de kutana varianterna av lupus. Det finns många ovanliga kutana varianter, men den diskoida formen av kutan lupus (diskoid lupus erytematosus) är vanligast. Nedan presenteras DLE och dess behandling.

forts sid 38 »

Kutan lupus erytematosus, CLE

Lupus i huden finns i tre varianter: Akut kutan lupus erytematosus (ACLE), Subakut kutan lupus erytematosus (SCLE) och Kronisk kutan lupus erytematosus (CCLE).

CCLE finns i flera olika varianter, varav Kronisk diskoid lupus erytematosus (CDLE) eller bara DLE är den vanligaste varianten och utgör mer än hälften (50–85 %) av kutan LE.

Övriga varianter på CCLE är: Hypertrofisk eller verrukös LE, Mukös LE, LE pannikulit, LE tumidus samt Chilblain lupus.

Det finns inte några läkemedel som har indikation för kutan LE, utan både topikala och systemiska läkemedel används "off label". Studier finns, men inte i form av randomiserade kontrollerade studier. Nyligen har europeiska behandlingsriktlinjer publicerats av European Dermatology Forum (EDF) i samarbete med European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). Dessa rekommendationer baseras på konsensus i arbetsgruppen, utifrån en standardiserad mall.

Diskoid lupus erytematosus, DLE

DLE uppstår hos genetiskt predisponerade individer, men exakt hur den genetiska kopplingen ser ut är inte klarlagd. En hypotes är att ett heat shock protein induceras i keratinocyten som svar på UV-exponering eller stress. Detta protein fungerar sedan som mål ("target") för T-cellsmedierad epidermal cytotoxicitet.

Diskoid är latin och betyder skivformig och är en beskrivande term över hur utslaget ser ut, dvs runda röd-lila plack med vita fastsittande fjäll. Den vanligaste debutåldern är 20–45 år. Sjukdomen är också något vanligare hos Afroamerikaner än kaukasier eller asiater. Symtom är klåda, sveda, smärta och svår ärrbildning om sjukdomsprogressen inte kan hindras. Det är dock extremt ovanligt att DLE övergår i en systemisk form eller att förändringarna malignifieras. Serologiska tester är sällan positiva och ANA-positivitet förekommer bara i cirka 5 %. UV-ljus triggar förändringarna.

Differentialdiagnoser till DLE

Differentialdiagnoser till DLE är framförallt: aktiniska keratoser och non-melanoma skin cancer (skivepitelcancer in situ, ytligt basaliom). Vid svårighet att ställa diagnos kan en biopsi vara till hjälp.

Försämrande och utlösande faktorer

Cigarettökning har kopplats till försämring av kutan LE. Enligt vissa studier orsakar rökning dessutom en sämre effekt av antimalariabehandling (Plaquenil, Klorokinfosfat). Patienter med LE är ljuskänsliga, både UVA- och UVB-ljus kan provocera och försämma LE. Hos SLE-patienter eller patienter med SCLE har ljuskänslighet visats (med ljustester) i upp till 100 % och hos patienter med CCLE i 69–90 %. Det finns läkemedel som kan försämma sjukdomen (se tabell sid 39). Kyla och irritation av huden är försämrande faktorer.

Kutan lupus erytematosus (CLE) indelas i:

- Akut kutan LE (ACLE)
- Subakut kutan LE (SCLE)
- Kronisk kutan LE (CCLE)

Varianter av kronisk kutan LE (CCLE) är:

- Kronisk diskoid lupus erytematosus (CDLE) eller DLE
- Hypertrofisk eller verrukös LE
- Mukös LE
- LE pannikulit
- LE tumidus
- Chilblain lupus



Bilden visar en typisk DLE-förändring i ett ansikte.



Läkemedel som kan utlösa eller försämra kutan LE

Läkemedelsklass	Låg risk (< 5 %)	Hög risk (> 5 %)
Svampmedel		Terbinafin
Antihypertensiva medel	Kaptopril (ACE-hämmare)	Diltiazem, Verapamil, Nifedipin (Kalciumantagonister) Hydroklortiazid, Spironolakton (Diuretika)
Kemoterapeutika	5-fluorouracil, Kapecitabin	Docetaxel
Antacida	Omeprazol, Lansoprazol (PPI) Ranitidin (H2-receptor-antagonist)	
Antiepileptika	Fenytoin, Oxkarbazepin	
Immunomodulerande medel	Etanercept, Infliximab (TNF-alfa-hämmare) Interferon-alfa Leflunomid	
Lipidsänkande medel	Pravastatin, Simvastatin (Statiner)	
Antiinflammatoriska medel	Naproxen, Piroxikam (NSAID)	
Antidepressiva medel	Bupropion	
Diabetesmedel	Glibenklamid (Sulfonurea)	
Östrogenreceptor-antagonist	Tamoxifen	



Läkemedel kan provocera och försämra LE både den systemiska formen och de kutana varianterna. Läkemedelsutlöst LE uppvisar samtliga karaktärstika för SLE såsom artralgi, myalgi, serosit och feber, men internt engagemang och hudutslag är mycket ovanligare. Läkemedelsutlöst kutan LE kan däremot manifesteras sig som alla subtyper. Dock är det vanligast att läkemedelsutlöst kutan LE visar sig i den subakuta formen (SCLE).

Behandling

Undvik fysikaliska stimuli såsom sol, irritation av huden (Köbnerfenomen förekommer framförallt vid DLE) och kyla.

Rökstopp: rökning både försämrar sjukdomen samt kan leda till sämre behandlingseffekt av läkemedlen Plaquenil eller Klorokinfosfat.

Försiktighet med läkemedel som gör huden extra ljuskänslig, t ex de antibakteriella läkemedlen doxycyklin, ciprofloxacin eller NSAID.

Lokalbehandling

Potentia solskyddsmedel ska alltid användas.

Topikala steroider grupp III eller IV är ett förstahandsmedel vid aktiva lokaliserade läsioner. Behandlingstiden bör vara minst 6–8 veckor.

Topikala kalcineurinhämmare framförallt takrolimus är ett andrahandsalternativ för lokaliserad kutan LE och behandlingstiden är som för topikala steroider.

Systemisk behandling med antimalariamedel

Plaquenil (hydroxiklorokin) är ett förstahandsval när systemisk behandling krävs, dvs om sjukdomen är utbredd och/eller den är kraftigt ärrbildande. Preparatet ges i dosen 400–600 mg (max 5 mg/kg/dag reell kroppsvikt). Dosen räknas ut efter faktisk vikt. Tidigare har man räknat efter ideal vikt, men senare studier har visat att det då föreligger stor risk för överdosering hos smala personer. För kraftigt överviktiga personer är det däremot bra att utgå ifrån en ideal vikt.

Klorokinfosfat i dosen 2,3 mg/kg/dag reell kroppsvikt är ett andrahandsmedel till Plaquenil. Dessa båda får dock inte kombineras!

Vid behandling med Plaquenil eller Klorokinfosfat är ögonkontroller viktiga för att undvika irreversibla retinopatier. Kontroll hos ögonläkare ska ske vid behandlingsstart samt årligen efter 5 års kontinuerlig behandling. Om dosering för Plaquenil inte överstiger 5 mg/kg och dag så är risken mindre än 1 % under de första 5 åren av behandling och mindre än 2 % upp till 10 års behandling.

Behandlingen ges under perioden mars-oktober. Detta kan verka paradoxalt då läkemedlen kan orsaka såväl fototoxiska som fotoallergiska reaktioner. Hos patienter med kutan LE verkar detta inte vara ett kliniskt problem.

Att tänka på när en patient behandlas med Plaquenil eller Klorokinfosfat

Plaquenil och Klorokinfosfat kan förlänga QTc-intervallet. De kan också sänka krampröskeln, vilket särskilt bör beaktas vid epilepsibehandling.

Provtagning

Före behandling samt därefter årligen kontrolleras: Krea, ALAT, ALP, TPK, LPK. Glukos-6-fosfatdehydrogenas kontrolleras före insättning. Vid brist på detta enzym föreligger risk för hemolys om antimalariamedel sätts in.

Övrig systemisk behandling – andrahandsval efter antimalariamedel

Quinacrine = mepacrine i dosen 100 mg/dag kan användas som tillägg till Plaquenil eller Klorokinfosfat i refraktära fall. Effekten av antimalariamedlet förstärks utan ökad risk för retinopati. Däremot gulfärgas hud och slemhinnor och aplastisk anemi har setts i enstaka fall.

Systemiska kortikosteroider är den mest effektiva behandlingen, men är förbehållen svåra akuta fall på grund av kända systembiverkningar. Vanlig dosering är 0,5–1 mg/kg/dag i 2–4 veckor. Därefter trappas dosen ner till ≤ 7,5 mg/dag.

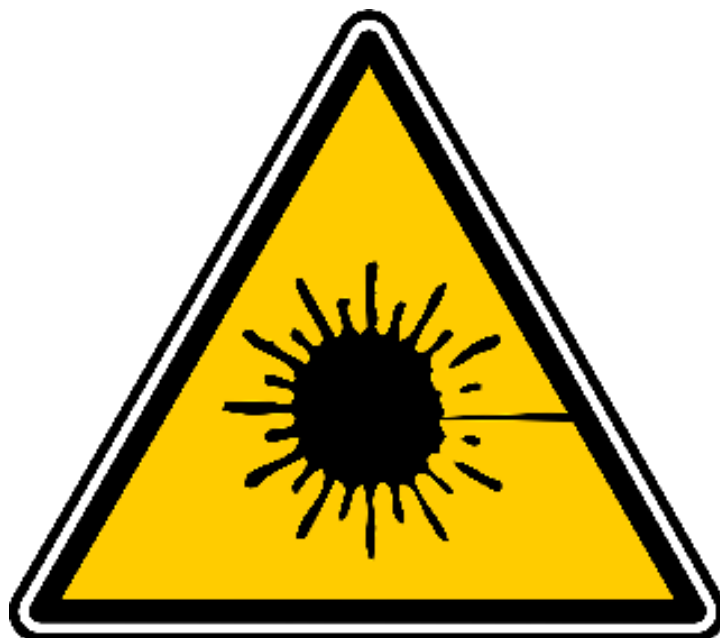
Metotrexat doseras en gång per vecka i dosen 20 mg. Det kan ges antingen peroralt eller subkutant. Metotrexat ska kombineras med tablett Folsyra 5 mg per dag (utom den dag som Metotrexat ges). Patienter som svarar på behandlingen kan kvarstå på den livslånga, men med noggranna kontroller av leverstatus.

Retinoider (isotretinoin, acitretin) används vid den mycket ovanliga hyperkeratotiska, verrukösa formen av DLE, som kan förekomma på händer, fötter, ben eller i ansikte. Dosen individanpassas och ges i 0,2–1 mg/kg/dag. Om patienten svarar på behandlingen, ses effekten inom 2–6 veckor.

Dapson-behandling inleds med en startdos på 50 mg/dag och ökas därefter upp till maximalt 1,5 mg/kg/dag, utifrån kliniskt svar och biverkningar. Läkemedlet väljs endast till svåra refraktära kutana LE-fall, utom vid den bullösa formen av LE då det kan utgöra ett förstahandsalternativ.

Pulsad färgämneslaser (PDL) vid DLE

Det finns flera studier som har visat på god effekt av PDL, trots att patienter med LE är känsliga för ljus. Laserljuset är monokromatiskt och PDL har våglängderna 585 nm eller 595 nm. Det ljusspann som patienter med LE i studier har reagerat på med försämring ligger inom UVB- och UVA-området, dvs 280–320 nm och 320–400 nm.



Dermala kärl spelar en viktig roll i patogenesen vid kutan LE. PDL verkar genom att destruera de sjuka kärlstrukturerna som underhåller inflammationen. Plaquenils effekt på DLE tros vara genom inhibition av angiogenesen, dvs kärlpåverkan. PDL har samma "target".

På Hudkliniken, USÖ har vi erfarenhet av PDL-behandling till patienter med DLE, som inte svarat på systemisk behandling med fullgod effekt. De patienter som behandlats med Plaquenil och haft effekt får kvarstå på läkemedlet. PDL är en effektiv behandling vid DLE både som monoterapi och som tilläggsbehandling för att förhindra allvarlig ärrbildning.

Referenslista till artikeln finns på Läkemedelskommitténs hemsida www.regionorebrolan.se/lakemedel under **Läkemedelsrekommendationer/Publikationer/dokument**

Tak bör ej tjäras i starkt solsken



Fotodermatoser karaktäriseras av hudreaktioner efter exposition av UVA (320–400 nm), UVB (280–320 nm) eller synligt ljus (400–760 nm). Det sistnämnda är extremt ovanligt.

Idiopatiska och sekundära fotodermatoser

Man kan dela upp fotodermatoser i två grupper, idiopatiska med exempelvis polymorft ljusutslag (sk solexsem) respektive sekundära till exogena orsaker, såsom läkemedel (peroralt eller lokalt) eller andra ämnen som kommer i kontakt med huden. Ett exempel på det sistnämnda är tjära. ”Tak bör ej tjäras i solsken” eftersom stänk på huden efter några timmar kan ge ett brännande erytem, som till och med kan bli bullöst. Ett annat exempel är växtsafter som kan ge strimformiga utslag i kombination med sol. Vanligast här är flockblommiga växter som tillhör Umbelliferae (björnloka, hundloka, dill, selleri, morot och palsternacka). Fotosensibilisering kan även vara en läkemedelsbiverkan. Många kända fotosensibiliserande läkemedel används idag i mindre utsträckning eller har utgått, men nya har tillkommit. Tester finns, som i viss mån kan värdera den fototoxiska potentialen hos ett nytt läkemedel, men rapporteringen från kliniker är fortfarande en mycket viktig informationskälla.

Fotodermatoser av läkemedel

Fotodermatoser av läkemedel kan vara **fototoxiska** eller **fotoallergiska** (se tabell 1). Fototoxisk reaktion är den vanligaste. Differentieringen mellan dessa två typer är i praktiken svår. Båda typerna har i stort sett samma utbredning dvs där solen kommit i kontakt med oskyddad hud. I ansiktet sparas huden i skuggan under näsan, hakan och örsnibbarna.

Den **fototoxiska reaktionen** liknar en förstärkt solbränna och kommer inom minuter till timmar efter solexposition. Tidigare sensibilisering av

läkemedlet krävs ej. Mekanismen är direkt toxisk och aktionsspektrat oftast inom UVA-området, vilket innebär att solljus genom fönsterglas och solarier också utgör en risk. I praktiken innebär det att patienterna oftast blir röda på handryggarna vid bilkörning eftersom de flesta av oss skärmar av för ansiktet.

Den **fotoallergiska reaktionen** kräver en tidigare sensibilisering. Utslaget kommer lite senare än det fototoxiska, inom timmar till dagar efter solexposition. Det allergiska utslaget har till skillnad från det toxiska viss tendens att sekundärt spridas till icke solbelyst hud och kan vara mer eksemlikt. Aktionsspektrat är även här framför allt inom UVA-området.

Tabell 1. Karaktäristika för läkemedelsinducerade fotodermatoser. Källa Stein och Scheinfeld, bearbetad.

	Fototoxicitet	Fotoallergi
Incidens	Hög	Låg
Dosberoende	Ja	Nej
Förutsätter tidigare exponering	Nej	Ja
Mängd läkemedel som krävs	Stor	Liten
Inkubationstid	Minuter - timmar	Timmar - dagar
Kliniskt utseende	Solbränna (erytem)	Eksem
Hyperpigmentering	Vanligt	Ovanligt

Läkemedel som kan orsaka fotodermatoser

De viktigaste läkemedlen som vid systemisk användning kan ge fototoxiska och fotoallergiska reaktioner framgår av tabell 2 och 3.

Ketoprofen ingår i Orudis och Siduro gel. Orudis gel godkändes 1995. Gelerna var receptfria under ett antal år, men på grund av rapporterade biverkningar i form av fototoxiska och fotoallergiska reaktioner är preparaten återigen receptbelagda. Att ketoprofen kan ge kontakt- och fotokontaktallergi är känt. Det liknar kemiskt solskyddsmedlet bensofenon och lipidsänkaren fenofibrat. Risk finns för korsreaktivitet mellan bensofenon och utvärtes använt ketoprofen. Huruvida denna korsreaktivitet även gäller vid peroral användning är inte klarlagt. En rapport finns om att man efter reaktion av utvärtes ketoprofen fått en uppblossning vid senare peroralt intag. Om även andra närbesläktade NSAID t ex propion-syraderivaten ibuprofen och naproxen kan ge en liknande reaktion är ännu inte känt.

Ibuprofen gel och **Diklofenak gel, kutan spray och plåster** kan ge fototoxiska reaktioner. Preparaten är receptfria. Direkt solljus eller solarium ska undvikas under behandlingen och två veckor därefter.

Tetracykliner är kända fotosensibiliserande läkemedel. Fotoonykolys finns beskrivet som reaktion på tetracykliner. De karaktäristiska nagelförändringarna som uppstår beror på en akut toxicitet mot nagelbäddens epitel, vilket gör att nageln lyfter från underlaget. Vid behandling under sommarhalvåret används vanligtvis lymecyklin, då den kliniska erfarenheten är att den har lägre fotosensibiliserande risk än andra tetracykliner. Praktiska råd att ge till patienter som står på lymecyklin är att inte sola i solarium, att solbada med försiktighet samt att använda potenta solskyddsmedel i rätt mängd.

Fluorokinolonerna har fotosensibiliserande effekter. Ciprofloxacin är troligen mer fotosensibiliserande än norfloxacin.

Välbekant är att hydroklortiazid och naproxen är fotosensibiliserande, däremot är det mindre känt att terbinafin (Lamisil) är det.

För **intravenösa kontrastmedel som innehåller jod** (1,07 %) finns senreaktioner rapporterade. Man har sett urtikariella och makulära reaktioner på solexponerade områden och merparten av dessa senreaktioner kommer under den soliga perioden.

Behandling

Behandlingen blir att om möjligt ta bort det fotosensibiliserande läkemedlet, ge information om solskydd (använd medel med hög skyddsfaktor för både UVA och UVB) samt behandla med lokala steroider. Solskyddsmedel kan ha begränsad effekt på läkemedelsinducerad sol-ljusöverkänslighet. Aktionsspektrat för fotodermatoser ligger inom UVA-området och det är således inte säkert att det UVA-skydd som finns i solskyddsprodukten räcker. Kläder ger då ett mer komplett skydd, där en tunn skjorta motsvarar faktor 7 och jeans ger ett totalt skydd. Ett annat observandum är att allergi förekommer mot solkrämer. Hos normalbefolkningen är det ovanligt. Det är betydligt mer frekvent i den population som misstänks ha en fotodermatos där det kan förekomma både som kontakt- eller fotokontaktallergi.



Antimalariamedel

Trots att antimalariamedel (klorokin, hydroxiklorokin) kan orsaka fotodermatoser verkar detta inte vara ett kliniskt problem vid kutan LE.



"Fototoxiska läkemedel"

Läkemedelsklass	Läkemedel
Antimikrobiella läkemedel	Doxycyklin Ciprofloxacin Levofloxacin Vorikonazol
Diuretika	Furosemid Hydroklortiazid
NSAID	Ketoprofen Naproxen
Antimalariamedel	Klorokin Hydroxiklorokin
Övrigt	Retinoider Kalciumflödeshämmare

Tabell 2. Systemiskt verkande läkemedel som orsakar fototoxisk reaktion (i urval). Källa Stein och Scheinfeld, bearbetad.

"Fotoallergiska läkemedel"

Läkemedelsklass	Läkemedel
NSAID	Piroxikam Celecoxib
Svavelhaltiga läkemedel	Hydroklortiazid Sulfonamider* Sulfonureider
Antimalariamedel	Klorokin Hydroxiklorokin
Antimikrobiella läkemedel	Kloramfenikol**
Övrigt	Dapson Ranitidin

Tabell 3. Systemiskt verkande läkemedel som orsakar fotoallergisk reaktion (i urval). Källa Stein och Scheinfeld, bearbetad.

* Ingår i den fasta kombinationen sulfametoxazol och trimetoprim.

** Endast godkänt som ögondroppar.

Solskyddsmedel



Årlig mätning av svenskarnas solvanor

Sedan 2005 har Strålskyddsmyndigheten med hjälp av Statistiska Centralbyrån (SCB) årligen undersökt svenskarnas solvanor. En enkät skickas till 2 000 personer i åldern 18–74 år. Undersökningarna visar att vi känner till riskerna med att sola. Nästan alla vet att solens strålar kan orsaka hudcancer och att solen är som starkast mellan kl 11 och 15. Vi vet också att kläder skyddar mot solens strålar. Trots vår kunskap om riskerna är det många som bränner sig och få som skyddar sig tillräckligt bra.

Krav på produkterna

Solskyddsmedel klassificeras som kosmetiska produkter och ska därför följa gällande bestämmelser för dessa. Enligt reglerna får endast ett begränsat antal ämnen användas som UV-filer i solskyddsprodukter, idag är 27 stycken godkända. Alla solskyddsmedel måste vara testade för att man säkert ska veta att produkterna ger det skydd man förväntar sig. Exempelvis måste en solskyddsprodukt alltid ha genomgått tester som visar i vilken grad den skyddar mot UVA- och UVB-strålning. Marknadsförs produkten med att den är vattenresistent så måste tillverkaren dessutom ha gjort tester för att undersöka om produkten fortfarande skyddar mot solstrålning efter upprepade bad.

EU-kommissionen tog 2006 fram en rekommendation för att förtydliga de krav som ställs på solskyddsprodukter.

Solskyddsprodukter på den europeiska marknaden ska:

- Skydda mot all slags solstrålning, både UVA och UVB.
- Ha en enkel, klar och meningsfull beskrivning av produkternas effektivitet (skyddsförmåga).
- Ha en märkning och marknadsföring som ger en tillräcklig vägledning av vad konsumenten ska köpa och hur produkterna ska användas.

Solskyddsfaktor

Rekommendationen säger att solskyddsmedel med SPF 6 är minimum (SPF = Sun Protection Factor = Solskyddsfaktor).

För att lättare kunna jämföra olika produkter bör solskyddsmedlens märkning innehålla såväl SPF-värde samt den skyddskategori produkten tillhör, se nedan.

Kategori	Solskyddsfaktor
Lågt skydd	6–10
Medelhögt skydd	15–25
Högt skydd	30–50
Mycket högt skydd	50+

Fysikaliska respektive kemiska filter

Skillnaden mellan dessa filter är att de har olika sätt att "filtrera" bort UV-strålningen från huden. **Fysikaliska filter**, t ex titandioxid och zinkoxid, består av små partiklar som reflekterar bort UV-strålningen.

Kemiska filter tar molekylerna upp (absorberar) UV-strålningen och omvandlar denna till oskadlig strålning, dvs det sker en kemisk reaktion. Olika UV-filer skyddar olika bra mot UVA- och UVB-strålning. Ett visst UV-filer kan t ex ge ett väldigt bra skydd mot UVB-strålning medan det endast ger ett svagt skydd mot UVA-strålning.

Tillverkarna av solskyddsprodukter måste därför se till att använda en kombination av olika UV-filer så att deras produkter ger ett tillräckligt bra skydd mot både UVA- och UVB-strålning. Därför innehåller en solskyddsprodukt ibland både fysikaliska och kemiska filter.

För att underlätta för konsumenter har EU-kommissionen tillsammans med branschen tagit fram en symbol, se figur, som indikerar att produkter märkta med denna symbol har tillräckligt med skydd mot UVA-strålning (som ska vara minst en 1/3 av skyddet mot UVB-strålning).



Solskyddsmedlen följer i huvudsak regelverket

Läkemedelsverket gjorde 2016 en kontroll av hur väl solskyddsmedel på den svenska marknaden följer gällande bestämmelser kring innehåll och märkning. 19 av 45 granskade produkter hade otillräcklig svensk märkning gällande bruksanvisning för att få rätt skydd och varningstexter relaterat till solstrålning. Jämfört med tidigare gjorda kontroller har resultatet förbättrats avseende effektbevisning. Granskningen har lett till att ett flertal produkter med osäker skyddseffekt, otydliga användarinstruktioner eller felaktig märkning har korrigerats eller tagits bort från den svenska marknaden. Läkemedelsverket avser att fortsätta med denna typ av granskning, då utbudet av solskyddsprodukter på marknaden ständigt förändras.

Guldkorn ur den nya boken Rekommenderade läkemedel

Referat från Läkemedelsinformation på våra villkor (LIVV) 2018-05-16

”Guldkorn” från Läkemedelskommitténs nya reviderade rekommendationer var temat för LIVV-dagen. Vid korta föredrag lyftes några terapiområden fram. Nedan följer korta referat av föredragen. För fördjupad information hänvisas till respektive kapitel i boken ”Rekommenderade läkemedel”.

Refeeding syndrom (RFS)

Tillförsel av näring till allvarligt undernärda individer kan ge upphov till akuta livshotande komplikationer på grund av metabol överbelastning. RFS kännetecknas av metabola och biokemiska förändringar samt störd elektrolyt- och vätskebalans.

Tillstånd med ökad risk för att utveckla RFS är t ex anorexi, kronisk alkoholism, TPN postoperativt och obehandlad diabetes. Äldre patienter och patienter med cancer utgör också riskgrupper.

RFS uppträder oftast inom fyra dygn efter att patienten börjat få tillförsel av näring. Många organ kan drabbas vilket innebär att symtombilden vid RFS kan innehålla bl a feber, snabbt ökande vikt med ödem, arytmier, takykardi, högre andningsfrekvens, epileptiskt anfall och konfusion. EKG kan visa förlängd QTc-tid och vid provtagning ses elektrolytrubbningar med låga nivåer av fosfat, kalium och magnesium. Patienterna har även tiaminbrist.

Till undernärda patienter som är i behov av enteral eller parenteral nutrition rekommenderas en gradvis upptrappning av energi- och vätsketillförsel för att förebygga RFS. Justera elektrolytrubbningar och ge tiamin. Undvik tilläggsinfusioner innehållande glukos.



Kliniska tips vid behandling av ögonåkommor och glaukom Torra ögon

Vanliga symtom vid torra ögon är klåda, skav, sveda, korta stunder av dimsyn, trötthetskänsla i ögonen och lätt rodnad. Orsaker till torra ögon kan vara en minskad förmåga hos tårkörtlarna att bilda tårar och/eller att något stör tårkanalen så att vätskan inte når ut i ögat. Torra ögon kan även bero på att tårvätskan har för lite fett, då fettkörtlarna inte kan producera eller producerar fett av dålig kvalitet. Om tårfilmen är av dålig kvalitet blir ögat snabbt torrt och tårkörtlarna försöker då kompensera genom att öka utsöndringen av tårvätska, med rinnande ögon som vanligt symtom.

Besvären kan lindras med tillförsel av smörjande ögondroppar eller innehållande tårersättningsmedel. När patienten påbörjar behandling med tårsubstitut, är det viktigt att man droppar tillräckligt frekvent, 6–8 gånger dagligen de första veckorna (gel 4 gånger dagligen). Om man droppar mer än 4 gånger per dag bör man välja en beredning utan konserveringsmedel. Effekten bör inte bedömas förrän efter en månads behandling. Att droppa mindre än 4 gånger dagligen är endast att rekommendera för patienter med sporadiska besvär.

Glaukom

Glaukom är en heterogen sjukdomsgrupp som karaktäriseras av progressiv optikusneuropati med motsvarande synfältsbortfall. Sjukdomen är ofta bilateral. Diagnosen ställs på papillutseendet som är karaktäristiskt och som motsvaras av en synfältsskada. Ögontrycket spelar in, men måste inte vara förhöjt. Patienten är asymtomatisk fram tills ca 50 % av synfältet gått förlorat. Visus är ofta ”normalt” till slutstadiet av sjukdomen och då kan försämringen ske snabbt.

Idag finns enbart trycksänkande behandling som bromsar progressen av sjukdomen.

Hosta och kärlek går inte att dölja

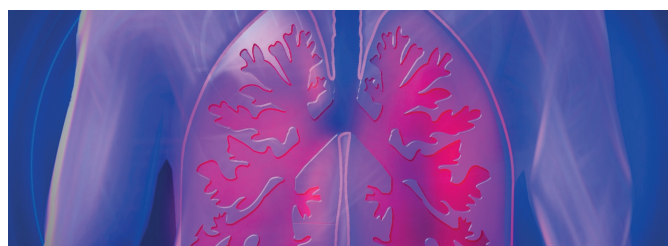
De vanligaste orsakerna till långdragen hosta är ”upper airway cough syndrome”, astma, gastroesofagal reflux och postinfektiös hosta. En annan orsak är sensorisk hyperreaktivitet (SHR), där patienten har en uttalad doftkänslighet som ger torrhosta. SHR drabbar främst medelålders kvinnor. Man kan inte påvisa någon bronkialobstrukтивitet och allergiutredning är negativ. Diagnosen kan fastställas med hjälp av capsaicintest som utförs på USÖ.

Anamnesen är central för att fastställa orsaken till kronisk hosta. Utredningen i övrigt kan innefatta lungröntgen (ev CT), spirometri och ÖNH-status. Ibland kan även CT-sinus och metakolintest ge vägledning.

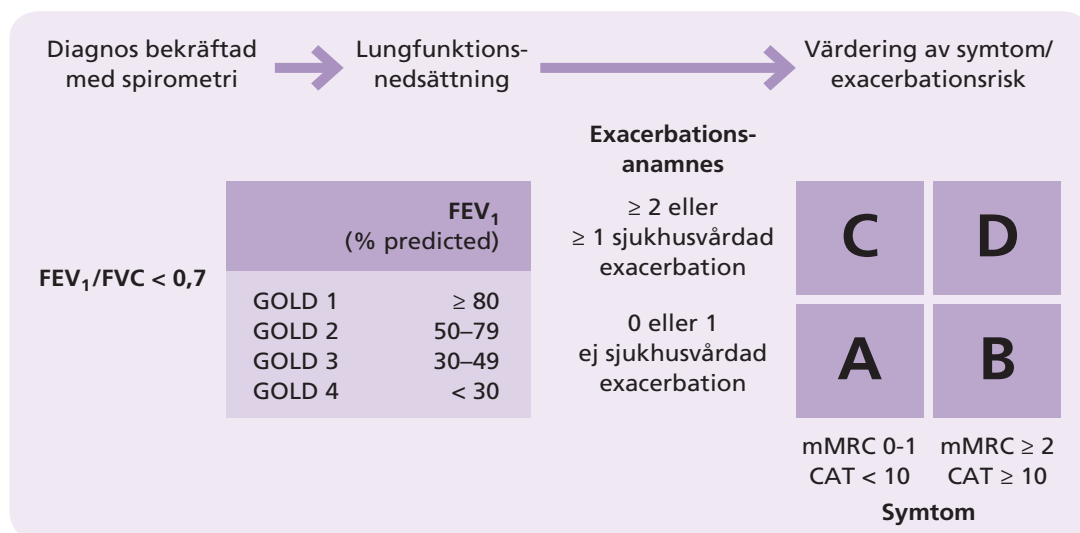
Behandlingen riktas mot underliggande orsak såsom astma, gastroesofagal reflux, ACE-hämmarutlöst hosta eller infektion. För hostmediciner (slem-lösande, hostdämpande) finns ingen modern vetenskaplig dokumentation. Klinisk erfarenhet finns dock för hostdämpande effekt av etylmorfina.

GOLD 2017 och nyheter vid behandling av KOL

Den inom KOL-området tongivande organisationen GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) har 2017 reviderat svårighetsgraderingen av KOL. Lungfunktionen (FEV1) graderas nu separat (1–4) och symtomgrad samt exacerbationsfrekvens avgör vilken av grupperna A–D som patienten tillhör. Rekommendationerna för läkemedelsbehandling är kopplad till symtom och exacerbationsfrekvens, dvs grupp A–D.



Värdering av svårighetsgrad enligt GOLD 2017



Vid hög symptomnivå och frekventa exacerbationer talar nytillkommen dokumentation för att man bör välja dubbel bronkdilatation (LABA + LAMA) framför alternativet klassisk kombination av inhalationskortikosteroid och långverkande beta-2-receptorstimulerare (ICS + LABA). Vid otillräcklig effekt av LAMA + LABA kan trippelbehandling (LAMA + LABA + ICS) provas. ICS verkar ha bättre effekt på exacerbationer och livskvalitet vid högre nivåer av eosinofila leukocyter.

Prioritera återbesök efter exacerbationer för kontroll av inhalationsteknik, remiss till fysioterapeut för fysisk träning och utfärdande av behandlingsplan.

Patienter med svår KOL har uttalad dyspné trots behandling. God evidens finns för palliativ dyspnébehandling med lågdos (upp till 30 mg) morfin. Vid dessa doser finns ingen ökad mortalitetsrisk.



Klimakteriebesvär – värdet av att behandla

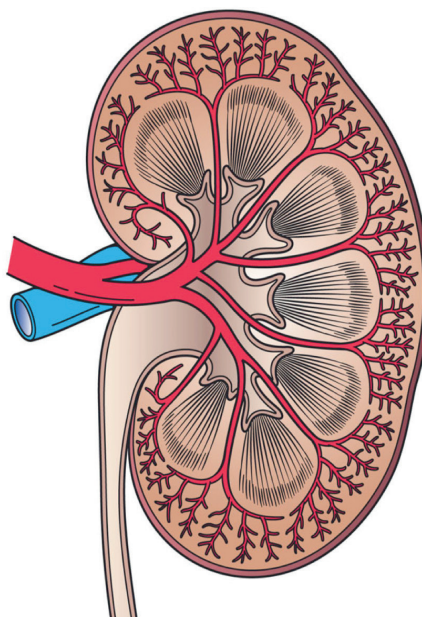
80 % av kvinnor i klimakteriet besvärar av svettningar och vallningar. 25 % har uttalade besvär som påverkar livskvaliteten negativt. Östrogen är i dessa fall den i särklass mest effektiva behandlingen.

Vinster med systemisk östrogenbehandling är minskade vasomotoriska och muskuloskeletala besvär, förbättrad livskvalitet och sexuell funktion samt minskad risk för osteoporosfraktur. Behandlingen ökar i viss mån risken för blodpropp och bröstcancer. Kombination med syntetiskt gestagen ska ges till kvinnor med kvarvarande uterus, annars ökar risken för uterus cancer.

Under 2000-talet har förskrivningen av östrogenpreparat minskat markant efter att WHI-studien visat ökad frekvens av hjärtinfarkt, stroke,

lungemboli och bröstcancer. Genomsnittsåldern vid studiestart var dock hög (64 år) och senare genomgång av studieresultatet har visat att riskökningen främst fanns i den äldre åldersgruppen (70–79 år). Med dagens behandlingsriktlinjer är risk-nytta-förhållandet klart fördelaktigt om behandlingen initieras i nära anslutning till menopaus och begränsas till ca 5 år.

Lokal östrogenbehandling ger förbättrad sexuell funktion genom att lubrikationen förbättras, vilket kan minska smärta vid samlag. Behandlingen kan även minska trängningsinkontinens och ge minskad risk för UVI.



Njurfunktion och läkemedelsbehandling – absolut och relativ eGFR

Bestämning av patientens njurfunktion kan göras genom att antingen **mäta** patientens GFR eller utifrån kreatinin eller cystatin C **beräkna/upp-skatta** patientens estimerade GFR (eGFR). GFR uttrycks i ml/min och benämns absolut GFR. GFR kan också relateras till en kroppsyta på 1,73 m² och benämns då relativt GFR. I kliniskt bruk används vanligen ett estimerat GFR (eGFR) beräknat från ett kreatininvärde. I Region Örebro län används Lund-Malmö-formeln för denna beräkning.

För en normalviktig vuxen person överensstämmer ofta värdet som relateras till kroppsyta med det absoluta eGFR-värdet, men för en person med kraftigt avvikande kropps-konstitution kan det relativa eGFR-värdet vara missvisande.

Det relativa eGFR-värdet räcker därför oftast som underlag för att kunna utföra en läkemedelsordination. För konvertering från relativt till absolut eGFR finns en formel på www.egfr.se

Vid nedsatt njurfunktion kan induktionsdosen oftast ges utan hänsyn till eGFR. Det är nästa dos som måste dosanpassas genom att minska dosen och/eller öka doseringsintervallet. Kontrollera alltid i FASS vid dosering av läkemedel till patienter med njursvikt.

Palliativ vård samt ordination i sen palliativ fas

Syfte och mål med vård i livets slut/palliativ vård:

Jag...
 ...och mina närstående är informerade om min situation.
 ...är smärtlindrad.
 ...är lindrad från andra övriga symtom.
 ...är ordinerad läkemedel som kan ges vid behov.
 ...vårdas där jag vill dö.
 ...behöver inte dö ensam.
 ...vet att mina närstående får stöd under min sjukdom och efter min död.

Det finns flera faser/brytpunkter under palliativ vård. Brytpunktssamtal dokumenteras i journal.

Tidig palliativ fas (obotlig sjukdomsfas) då insatser för att lindra symptom, förbättra livskvalitet samt livsförlängande åtgärder kan förekomma under flera månader/år. Vid cancersjukdom ges aktiv tumörbehandling. Symtomlindrande medicinering som ges vid behov kan oftast ges peroralt.

Sen palliativ fas då enbart symtomlindrande och livskvalitetsförbättrande behandling och närståendestöd bör ges. Vid cancersjukdom är aktiv tumörbehandling avslutad. Denna fas kan pågå under veckor–månader.

Ordinera parenterala vid behovsläkemedel mot smärta, ångest, illamående, rosslighet och andnöd. Ordinera läkemedel för övriga symtom efter behov, var förutseende. Primärvården i Örebro län har en mall för dessa ordinationer. Mallen finns i journalen under rubriken "brev".

Omvärdera nyttan av andra åtgärder t ex nutrition, vätska, blodtransfusion och trycksårprofilax när patienten bedöms vara i livets slutskede. Intensifiera munvård. Överväg KAD.

Protonpumpshämmare (PPI) – risk-nytta

”Kom ihåg att inte bara sätta in behandling med PPI, utan bestäm också när behandlingen ska avslutas”.

Följ indikationerna som står i FASS!

PPI är mycket effektiva vid behandling av syrelaterade sjukdomar. Med åren har det dock framkommit att PPI kan ha biverkningar efter långtidsanvändning.

Biverkningarna av PPI är primärt relaterade till höjningen av pH i ventrikeln. Detta leder till ökad risk för tarminfektioner såsom Clostridium difficile samt andra bakteriella tarminfektioner. Det finns även en ökad risk för infektion med norovirus (calicivirus), vinterkräksjuka. Vissa studier har visat en ökad pneumonirisk. Hypotesen är att PPI kan leda till kolonisering av ventrikeln med tarmflora. Vid reflux kan regurgitation av magsäcksinnehåll leda till aspiration med pneumoni som följd.

Trofiska förändringar i ventrikelslemhinnan kan ge malabsorption av kalcium, järn, vitamin B12 och magnesium. Observationsstudier har visat en ökad frakturrisik, vilket kan bero på en minskad resorption av kalcium.

Under senare år har rapporter kommit om en ökad risk för ventrikelcancer (riskökning mellan 2–4 gånger).

Läkemedelskommittén har tagit fram en patientbroschyr med information om att avsluta behandling med PPI. Broschyren innehåller bl a ett nedtrappningsschema samt beskriver risken för reboundeffekt om man tvärt avslutar en behandling som pågått mer än 1–2 månader.

Broschyren kan beställas från Läkemedelskommittén, lakemedelskommitten@regionorebrolan.se. Den kan skrivas ut från Läkemedelskommitténs hemsida, www.regionorebrolan.se/lakemedel under Broschyrier/kort/lathundar/Patientinformation



Läkemedelsförskrivning i Örebro län

Region Örebro län har en årlig kostnad per invånare på ca 3 100 kr för läkemedel som skrivs på recept eller rekvireras till den slutna vården. Den totala kostnaden uppgick under 2017 till ca 925 Mkr, vilket motsvarar en åttondel av hälso- och sjukvårdens totala kostnad.

Receptläkemedlen står för den stora andelen med 660 Mkr, och våra länsinvånare gör månadsvis ca 300 000 läkemedelsuttag på apotek. Kostnaden har varierat kraftigt över åren, med stora skillnader mellan olika läkemedelsgrupper. Nya medicinska innovationer och patentutgångar förklarar till stor del kostnadsutvecklingen.

Ett trendbrott mot tidigare är att den procentuellt största kostnadsutvecklingen kommer från primärvården, främst från förskrivningen av diabetesmedel och NOAK.

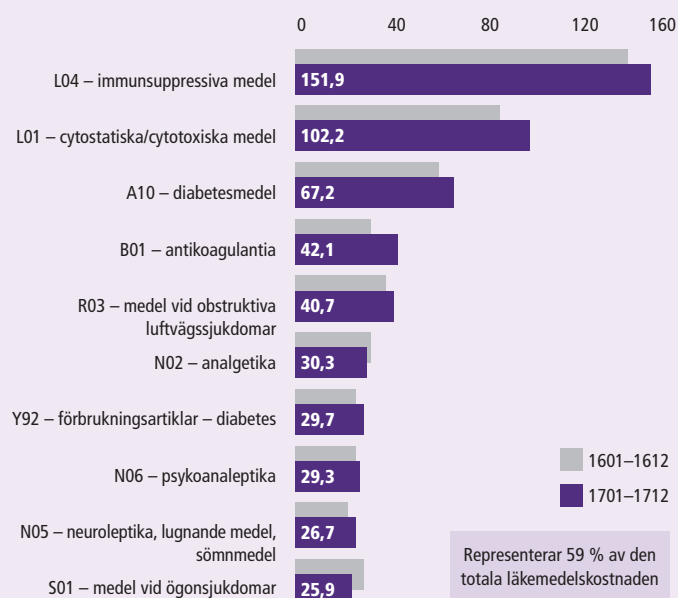
De kostnadsmässigt största läkemedlen för Region Örebro län finns inom gruppen immunsuppressiva medel (vilket bl a inkluderar TNF-alfa-hämmare) följt av cytostatika, diabetesmedel och antikoagulantia, se diagram. Den största kostnadsökningen kommer från användningen av cytostatika.

De tio största läkemedlen svarar för 20 % av den totala kostnaden. I topp ligger adalimumab (Humira), följt av etanercept (Enbrel och Benepali) och apixaban (Eliquis).

Totalt sett har Örebro län en låg kostnad per invånare jämfört med övriga riket. Avvikelsen från riksgenomsnittet varierar dock stort för olika läkemedelsgrupper. För diabetesmedel har Örebro län en av de högsta kostnaderna i landet, främst från användningen av läkemedel mot typ 2-diabetes. Här ser vi även stora skillnader inom länet i läkemedelskostnad per patient.

Den vårdinrättning som önskar återkoppling på sin läkemedelsförskrivning är välkommen att kontakta Läkemedelscentrum.

Region Örebro läns största läkemedelskostnader per treställig ATC-kod
 Öppen och slutna vård sammantaget, siffror i Mkr



Medverkande på LIVV-dagen var Michael Holmér, Susanna Sagerfors, Lennart Nilholm, Josefin Sundh, Ann-Christine Nilsson, Christer Lundin, Ann Dalius Isenberg, Björn Strandell, Johan Bohr, Erik Svantesson och moderator Maria Palmetun Ekbäck.

Föreläsarnas powerpointbilder finns utlagda på Läkemedelskommitténs hemsida: www.regionorebrolan.se/lakemedel



Läkemedelsinformation på våra villkor – LIVV

Tema: **Läkemedel och äldre – i klinisk praxis**

Tid: **Onsdag 24 oktober 2018 kl 13–17**
i Wilandersalen, M-huset USÖ
även sändning till föreläsningssalen på Karlskoga och Lindesbergs lasarett

Program:	Kl 13.00 Inledning	Maria Palmetun Ekbäck moderator
	Kl 13.05 God läkemedelsterapi hos äldre	Michael Holmér Jan Gustafsson
	Kl 13.55 Läkemedelsbehandling av de mest sjuka äldre	Gunnar Dahlberg distriktsläkare, Västmanland
	Kl 14.35 Äldre och njurfunktion – att tänka på vid val av läkemedel	
	Kl 15.05 Kaffe	
	Kl 15.35 Hypertoni hos äldre – när ska vi behandla?	Ulf Rothelius
	Kl 15.55 Läkemedelsbehandling vid demenssjukdom	Michael Holmér
	Kl 16.35 Läkemedelssamtal och läkemedelsgenomgång	Jan Gustafsson
	Kl 17.00 Avslut	

Inbjudan till utbildningsdagen bifogas detta nummer av Rapport om läkemedel. Du kan anmäla dig via mail till: ann-britt.lundback@regionorebrolan.se Anmälan senast 15 oktober. Bekräftelse på anmälan skickas ej ut.

Välkommen!
Läkemedelskommittén

Trevlig sommar och semester önskar Läkemedelskommittén



INNEHÅLL

Lupus erythematosus – "en stor imitator"	37
Tak bör ej tjäras i starkt solsken	41
Solskyddsmedel	43
Guldorn ur den nya boken Rekommenderade läkemedel Referat från Läkemedelsinformation på våra villkor (LIVV) 2018-05-16	44
Läkemedel och äldre – i klinisk praxis Läkemedelsinformation på villkor (LIVV) 2018-10-24	47

Redaktionsråd:
Överläkare Maria Palmetun Ekbäck
Överläkare Märten Prag
Informationsläkare Michael Holmér
Informationsläkare Ulf Rothelius
Apotekare Birgitta Lernhage

Redaktör:
Apotekare Birgitta Lernhage
E-post:
birgitta.lernhage@regionorebrolan.se
Ansvarig utgivare:
Överläkare Maria Palmetun Ekbäck

Adress:
Läkemedelskommittén
Läkemedelscentrum
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro
Tel. 019-602 23 10

Läkemedelskommitténs hemsida:
www.regionorebrolan.se/lakemedel

Tryck och distribution:
Trio Tryck
Layout:
Factum



Region Örebro län