

Rapport om

Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

Nr 225 maj 2020



Endometriosis

sid 26–29

Tänk "Endometriosis" vid svår buksmärtor

250 000 kvinnor i Sverige har endometriosis. Det är en kronisk, inflammatorisk och östrogenberoende sjukdom. Vid endometriosis växer livmoderslemhinnan utanför livmoderhålan.

Text: Maria Palmetun Ekbäck och Birgitta Lernhage, Läkemiddelsentrum
Fakta granskat: Ann-Christine Nilsson, Kvinnokliniken USÖ

De vanligaste lokalisationerna av endometriosis.
Copyright: Lotte Clevin

Epidemiologi och patofysiologi

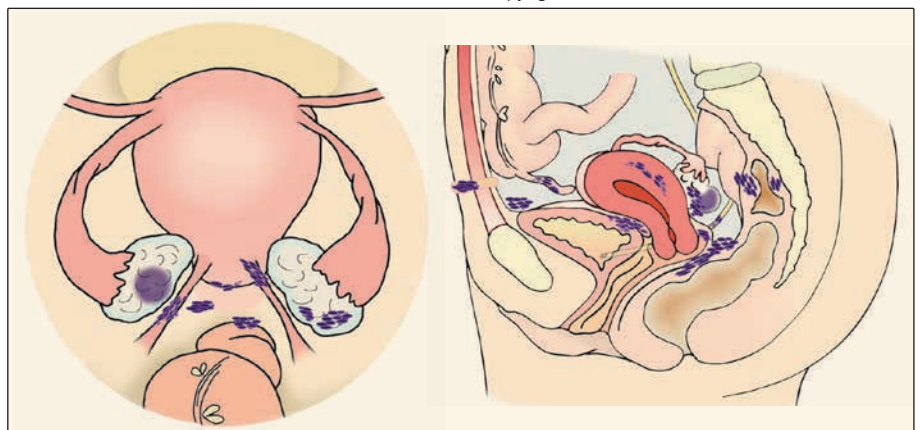
Förekomsten av endometriosis är svårbestämd, då sjukdomen kan förekomma utan symtom. Endometriosis förekommer i 2–15 % hos kvinnor i fertil ålder. Man beräknar att ca 15 % av alla kvinnor med kroniska buksmärtor och 20–25 % av kvinnor med infertilitet har endometriosis. Upp till 90 % av kvinnor med smärtsamma menstruationer har inte endometriosis. Hos ungdomar med svår menstruationsvärk finns studier som talar för en högre prevalens (50 %).

Patofysiologin är okänd, men den mest erkända teorin är uppkomst via retrograd menstruation, vilket innebär att fragment av livmoderslemhinnan kommer ut i bukhålan. Vid endometriosis har immuncellerna i bukhålan en sämre förmåga att oskadliggöra endometriefragment. Dessa fragment fäster mot och infiltrerar bukhinnan och ovarierna, prolifererar och formar endometrioshärdar samtidigt som det blir ett inflammatoriskt svar. Detta leder i sin tur till nybildning av blodkärl och nerver samt sammanväxningar. Lilla bäckenet är den vanligaste platsen för endometriosis vilket talar för denna teori. Det diskuteras även om endometrie celler kan få hematogen spridning.

Sjukdomen förekommer i olika former

1. Ytlig peritoneal endometriosis: ytliga förändringar på bukhinnan.
2. Adenomyos: växt av endometrium i livmodermuskeln.
3. Endometriom: blodfylld cista i äggstocken bestående av endometrium.
4. Djup endometriosis: den ektopiska livmoderslemhinnan är tjockare än 5 mm och kan förekomma djupt inunder bukhinnan, i tarmväggen eller i urinblåsväggen.

Endometriosis är en kronisk sjukdom som förvärras i skov. Kontinuerlig läkarkontakt är därför nödvändig.



Klassifikationer av endometriosis

r-ASRM (Revised American Society for Reproductive Medicine classification of Endometriosis) är ett poängsystem för stadiindelning av endometriosis. Poängsystemet utgår ifrån den kirurgiska utbredningen av lesionerna, men tar inte tillräcklig hänsyn till djup endometriosis.

EFI (Endometriosis Fertility Index) ger ett mått på den spontana graviditetschansen efter kirurgi.

Enzian är en klassifikation av djup endometriosis utefter lokalisation och djup.

ICD-10 (International Classification of Disease, version 10) används i Sverige för diagnoskodning.

Symtom

Vanliga symtom är:

- Dysmenorré som inte lindras av maximal dos NSAID som intagits tidigt i förloppet.
- IBS-liknande besvär med uttalad smärta, buksvullnad, obstipation eller diarré, smärta vid tarmtömning.
- Pollakisuri, smärta vid miktions, cystitliknande symtom.
- Djup dyspareuni.
- Ovulationssmärta som kan hålla i sig fram till menstruationen.
- Acyklisk smärta i form av molvärk, hugg och kramper i nedre ländryggen samt bäckenbotten, vilken kan bli kronisk.

- Subfertilitet.
- Blödningssubbningar.
- Allmän sjukdomskänsla såsom trötthet, bristande energi, illamående och sömnbrist.
- Nedstämdhet.
- Ovanliga symtom är t ex ileus, flanksmärta, pneumothorax och hemoptys.

Diagnostik

Grundläggande är en noggrann anamnes.

- **Hereditet** – endometriosis är ärftligt.
- **Menarche** – endometriosis är vanligare vid tidig menarche.
- **Blödningssmönster** – kortare menstruationscykler och rikligare blödningar under flera dagar är vanligare vid endometriosis.
- **Allmänsymtom** – feber och allmän sjukdomskänsla vid menstruation, vilket gör att patienten blir sängliggande.
- **Smärtanamnes:**
 - Smärtdebut (ålder).
 - Lokalisation.
 - Utstrålning (insida lår, rygg, vulva).
 - Menstruationscykelrelaterad smärta (dagarna före mens och under blödningsdagarna, vid ovulation, vid miktions/defekation i samband med menstruation).
 - Dyspareuni (djup samlagssmärta).
- **Ta läkemedelsanamnes**



Det finns ingen bra konklusiv metod för att fastställa diagnosen endometrios.

Diagnosen ställs genom objektiva fynd vid bilddiagnostik i kombination med utförlig anamnes. Vaginalt ultraljud är förstahandsval vid utredning av patienter med misstänkt eller känd endometrios. MR används ofta som kompletterande undersökning. Diagnostisk laparoskopi kan övervägas vid oklara smärttillstånd, behandlingsresistenta smärtor vid misstänkt endometrios samt i samband med infertilitetsutredning.

Gynekologisk undersökning kan inte utesluta diagnosen och kan vara mycket smärtsam för patienten.

Behandling

Hormonbehandling i första hand.

Syftet med hormonbehandling är att minska smärtan och inaktivera endometrioshårdarna och förhindra att nya bildas. Det är eftersträvsvärt att uppnå amenorré och anovulation, vilket är tecken på att man har nått låga östrogennivåer.

Gestagena preventivmedelsmetoder.

Ett behandlingsalternativ är preventivmedel med enbart gestagen såsom mellandos p-piller t ex tabl Desogestrel 75 mikrog (1–3 tabl/dag), hormonspiral med levonorgestrel (Levosert, Mirena 20 mikrog/24 tim), p-spruta med medroxiprogesteron (Depo-Provera 150 mg/ml) 1 ml ges intramuskulärt var

Visanne ingår inte läkemedelsförmånen, men rekommenderas av Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) om p-piller eller annan gestagenbehandling inte haft tillräcklig effekt på symtom eller givit oacceptabla biverkningar.

Högre doser än vad som krävs för amenorré kan behövas för att reducera smärtan.

Klinisk behandlingstrappa

1. Hormonella preventivmedel:

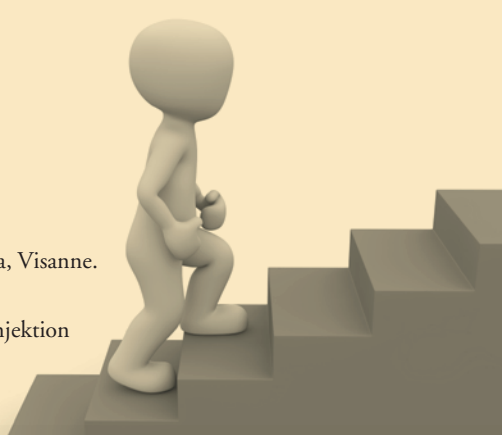
Kombinerade p-piller, mellandos p-piller, hormonspiral, p-stav.

2. Gestagen i högdos:

Provera, Primolut-Nor, Depo-Provera, Visanne.

3. GnRH-agonist:

Nässpray (Synarela, Suprecur) eller injektion (Enanton-Depot, Pamorelin).



Steg 1 Hormonella preventivmedel

Kombinerade p-piller.

Förstahandsval är monofasiska gestagendominerade kombinerade p-piller som tas i "långcykelbehandling", dvs intag av flera p-pillerkarter utan uppehåll för blödning.

P-piller av denna typ är t ex Dienorette, Prionelle och Amorest.

Dienorette kan ge bättre blödningskontroll och är även ett alternativ vid samtidig akne.

Fördelen gentemot rena gestagena preparat är bättre blödningskontroll. Om en genombrottsblödning (> 2 dagar) ändå uppstår görs ett behandlingsuppehåll i 3–4 dagar. Vid långvarig spotting med smärta görs på samma sätt.

Kontraindikationer för kombinerade p-piller är migrän med aura, epilepsi, inflammatorisk tarmsjukdom och om förstagsläkting har haft trombos.

3:e–12:e vecka eller p-stav med etonogestrel (Nexplanon 68 mg) med effekt under 3 år.

Hormonspiralerna Kyleena och Jaydess ger sämre blödningskontroll än Levosert och Mirena.

Steg 2 Gestagener i högdos

Gestagenpreparat med medroxiprogesteron (Provera tabl) 10–50 mg/dag. Noretisteronacetat (Primolut-Nor) 5–20 mg/dag. P-spruta med medroxiprogesteron (Depo-Provera 150 mg/ml) 1 ml ges intramuskulärt var 3:e–12:e vecka. Dienogest (Visanne tabl 2 mg) 1–2 tabl/dag. Visanne har i studier visat sig lika effektivt som behandling med GnRH-agonist.

Steg 3 GnRH-agonist

Behandling med GnRH-agonist medför i regel lägre nivåer av både östradiol och progesteron jämfört med gestagenbehandling. GnRH-receptorerna i hypofysens framlob nedregleras, vilket leder till ett reversibelt klimakterieliknande tillstånd och minskad frisättning av FSH och LH. Initialt i behandlingen (de inledande 2 veckorna) får man en ökad frisättning av gonadotropiner, vilket kan medföra förvärrade endometriossymtom samt en bortfallsblödning.

Behandling med GnRH-agonist kan ges i form av nässpray dagligen (Synarela, Suprecur) eller injektion med 3–4 veckors intervall (Enanton-Depot, Pamorelin). Leuprorelin används inte vid endometrios. Vid längre tids behandling ska bentäthetsmätning genomföras vartannat år.

För att lindra klimakterieliknande besvär och minska risken för osteoporos rekommenderas en sk "add back"-behandling. Detta innebär tillägg av en låg dos östrogen, i första hand (t ex Estradot depotplåster 25 mikrog/24 tim) alternativt låg dos östrogen i kombination med gestagen (t ex Cliovelle).

Smärtbehandling vid endometriosis

Smärta är ett huvudsymtom vid endometriosis och trots adekvat hormonell behandling uppnås inte alltid full smärtlindring. Individuell bedömning är då viktig.

Smärtbehandling i form av paracetamol, COX-hämmare, amitriptylin och TENS ska ges i optimala doser innan opioidbehandling övervägs.

Opioider ska undvikas före 25 års ålder, på grund av ökad risk för beroendutveckling. Opioider ska ges i minsta möjliga dos under kortast möjliga tid med tät uppföljning och tidpunkt för utsättning. En vårdplan ska alltid upprättas utifrån patientens riskprofil. En tydlig skriftlig information ska ges till patienten.

Vid långtidsbehandling (> 8–12 veckor) har studier visat att opioider inte ger bättre smärtlindring än placebo.

Det är angeläget att tidigt erbjuda stöd för att hantera sjukdomen. Ett multiprofessionellt team behövs ofta för de svårast sjuka. ■

Sammanfattning

- Endometriosis är en vanlig sjukdom, men det är svårt att ställa diagnosen. Tänk på det som en differentialdiagnos vid lågt sittande buksmärter.
- Det är viktigt att behandla svåra menstruationssmärter vid tidig ålder för att förhindra utveckling av kroniskt smärtsyndrom till följd av en odiagnostiserad endometriosis.
- **Svår dysmenorré ska alltid behandlas. Kombinerade p-piller som ges utan uppehåll är förstahandsval**, även i nära anslutning till menarche. Det påverkar inte pubertetsutvecklingen. Viktigt att effekten utvärderas tidigast efter 3 månader med ställningstagande till byte av p-piller vid biverkningar eller otillräcklig effekt.

Kliniska aspekter

Överläkare Ann-Christine Nilsson, Kvinnokliniken USÖ har svarat på nedanstående frågor.

Vilka symtom ska föra tanken till diagnosen endometriosis?

Lågt sittande buksmärter, svår dysmenorré som till slut kan övergå i kontinuerlig buksmärta under hela menscykeln. IBS-liknande symtom.

Vilka patienter ska primärvården remittera till gynekolog?

Patienter som inte får tillräcklig effekt av kombinerade p-piller som givits utan uppehåll.

Har vissa gynekologer endometriosis som specialområde?

En första bedömning kan göras av alla gynekologer. Ett multidisciplinärt team bestående av gynekolog, barnmorska, kurator, fysioterapeut, psykiatriker och anestesilog finns på Kvinnokliniken, USÖ.

Vad är dina erfarenheter kring effekten av de olika behandlingsalternativen (hormonbehandling, GnRH-agonist)?

Det mest effektiva är behandling med GnRH-agonist. Många patienter får denna behandling för sent i sjukdomsförloppet.

Kan en patient med endometriosis förbättras efter en graviditet?

Ja, vissa patienter medan en del patienter tyvärr blir sämre.

Vad är viktigast för att förhindra utveckling av ett kroniskt smärtsyndrom?

Behandla tidigt i sjukdomsförloppet!

Varför finns inget tydligt samband mellan symtom och utbredning av endometriosis?

Symtomen beror på många faktorer förutom utbredning, bl a typ av endometriosis, individens immunologiska svar samt individuell smärtupplevelse.

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

Metotrexat

Metotrexat är en ankardrog vid folksjukdomar, men med potentiellt livsfarlig feldoseringspotential. I denna artikel presenteras patientfall som illustrerar felkällor vid metotrexatbehandling samt korta rekommendationer för att undvika dessa.

Text: Sara Bucher Magnusson, Reumatologiska kliniken, USÖ
Illustration: Michael Andresen

Metotrexat är en folsyraantagonist godkänd för behandling av autoimmuna tillstånd respektive cancer. Användningen har ökat de senaste decennierna och 2019 hämtade ca 2 200 personer i Region Örebro län ut metotrexat på recept.

De vanligaste autoimmuna tillstånden är folksjukdomar såsom reumatoid artrit, psoriasis och psoriasisartrit. **Den vanligaste regimen är dosering en gång per vecka.** Metotrexat kan tas som tablett eller som subkutan injektion. Vid dessa indikationer används metotrexat i **lågdosregim med en dos mellan 7,5 mg–25 mg/vecka.**

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tagit fram åtgärdsrekommendationer för att förhindra att patienter drabbas av allvarliga, ibland fatala biverkningar på grund av feldosering av metotrexat.

Nedan belyses riskerna vid metotrexatbehandling genom ett antal patientfall (avidentifierade och något justerade för att vara helt anonyma). Fallen illustrerar olika typer av felkällor som finns vid metotrexatbehandling. I slutet av artikeln finns några korta rekommendationer för att undvika feldoserings.

Fall 1 – Kvinna 53 år.

En patient diagnostiseras med psoriasisartrit och ordinerar metotrexat. Patienten inkommer två veckor senare till akuten med hög feber, slemhinneblödningar och blodig avföring. Kraftig benmärgshämning och sepsis konstateras. Initialt intensivvårdas patienten och flyttas därefter till vanlig vårdavdelning. Efter två veckors vård och konvalescens är patienten helt återställd. Det framkommer att patienten tagit metotrexat dagligen i stället för en dos per vecka. Patienten har inte fått information om dosering som hon tagit till sig.

Vid inflammatoriska tillstånd är det viktigt att metotrexat doseras enbart en gång per vecka, då en mer frekvent dosering kan leda till allvarliga biverkningar, även dödsfall.

Fall 2 – Kvinna 58 år.

Patienten har reumatoid artrit och metotrexatbehandling sedan 16 år tillbaka. I samband med receptförnyelse missas att förnya receptet på Folacin. Patienten tror då att hon ska sluta med Folacin. Nästan två år senare utvecklar hon inom en månad en allvarlig benmärgspåverkan. Patienten kontaktar då vården på grund av trötthet och orkeslöshet, vilket bedöms som ospecifikt då kontrollproverna inte avviker från de tidigare. Patienten tar senare kontakt med primärvården på grund av sår i munnen. En distriktssköterska uppmärksammar då att patienten inte tagit Folacin och därmed kan ha drabbats av metotrexatbiverk-

ningar. När patienten sedan försämras söker hon akut vård och vårdas inläggande med behandling för att reversera effekten med folsyra samt får blodtransfusioner. Efter fem vård dygn skrivs patienten ut helt återställd. Patienten vill inte fortsätta med metotrexat och på grund av bristande sjukdomskontroll får hon i stället behandling med ett biologiskt läkemedel.

Metotrexat är en folsyraantagonist som hämmar reduktionen av folsyra, vilket leder till minskad cellulär proliferation utöver de immunomodulerande egenskaper som metotrexat har. Folsyra används för att skydda normala celler från metotrexats toxiska effekter. Folsyra motverkar metotrexats negativa effekter på kroppens alla delande celler, men med tydligast effekt på t ex benmärgen på grund av den snabba celledelningshastigheten.

Fall som illustrerar given dos varje dag i samband med slutenvård

I samband med inskrivning i slutenvård är det mycket viktigt att, som för alla läkemedel, ta ställning till behandlingen i samband med vårdtillfället. Det som är problematiskt med metotrexat är att uppmärksamma att det endast doseras en dag per vecka och fråga patienten vilken dag de senast tog sin medicin. Folsyra ska ges i kombination med metotrexat, dock ej samma veckodag som metotrexat.





Att tänka på vid behandling med metotrexat som immuno-modulerare vid autoimmun sjukdom:

- Metotrexat ges som en dos EN dag per vecka.
- Folsyra krävs för att undvika biverkningar.
- Vid minskad eliminering (sviktande njurfunktion eller leverfunktion): sätt ut metotrexat och stäm av med Reumatolog.
- Vid infektion ska alltid uppehåll göras med metotrexat.
- Vid kirurgi: kontakta behandlande reumatolog om tveksamheter finns kring metotrexat.
- Vid åldrad/skör patient, överväg alltid dosjustering eller utsättning. Kontakta behandlingsansvarig specialist vid behov.

I samband med att behandlingen med metotrexat inleds är det viktigt att patienten får noggrann information kring doseringen och vikten av följsamhet till denna. Reumatologiska kliniken har tagit fram en patientinformation som återfinns på intranätet. Sök "Methotrexate läkemedelsinformation" på intranätet.

Metotrexat är den viktigaste behandlingen vid många autoimmuna sjukdomstillstånd. Behandlingen har inneburit framgångar inom reumatologin och dermatologin med patientnytta etc. ■

Fall 3 – Man 82 år.

Man med prostatahyperplasi inkommer akut till sjukhus med urinstämna och njursvikt, varför en KAD sätts. Urinstämnan hävdes då. På andra vård dygnet administreras hans vanliga veckodos metotrexat. Patienten utvecklar benmärgshämning med påverkan på alla poeser, blödande såriga slemhinnor, akut övre luftvägshinder orsakat av blodkoagel från slemhinneblödningar. Trots behandling med trombocyter, blod, plasma, antibiotika och antidot avlider patienten fyra dagar senare.

Det man missade i detta fall var att metotrexat är beroende av njurfunktionen för sin elimination. Metotrexatbehandlingen skulle tillfälligt ha avslutats. Ny bedömning av njurfunktion och ställningstagande till alternativ behandling.

Fall 4 – Kvinna 91 år.

Vid en rond på ett äldreboende noterar en distriktsläkare att kvinnan har långsamt tilltagande anemi, i tillägg till detta känd hjärtsvikt och lindring njursvikt. Patienten har reumatoid artrit som behandlas med metotrexat. Distriktsläkaren kontaktar bakjouren på Reumatologiska kliniken och man kommer överens om att halvera metotrexatdosen på grund av patientens höga ålder. Behandling med Prednisolon läggs till. Patientens Hb förbättras, dock försämras njurfunktionen varför metotrexatbehandlingen avslutas.

Huvuddelen av metotrexat elimineras via njurarna i oförändrad form. Vid nedsatt njurfunktion kan förhöjda serumkoncentrationer förväntas, vilket kan ge allvarliga biverkningar då metotrexats cytotoxicitet förstärks. Interaktioner med bl a antibiotika kan minska utsöndringen av metotrexat, se janusmed interaktioner (janusmed.sll.se). Vid misstanke om överdosering går det att mäta serumkoncentrationen av metotrexat (se provtagningsanvisningar.regionorebrolan.se).

Utbildning. OBS! Nytt datum

Läkemedelsinformation på våra villkor

Tema: Guldkorn från den nya boken
Rekommenderade läkemedel
2020–2021

NY tid: **Onsdag 9 september** 2020 kl 13–17
i Wilandersalen, M-huset USÖ

Program:

13.00	Inledning – Den nya boken Rekommenderade läkemedel. <i>Maria Palmetun Ekbäck</i>
13.10	Hypertoni och nya blodtrycksgränser. <i>Jens Lindqvist</i>
13.50	Hyperlipidemi. <i>Anna Nordenskjöld</i>
14.30	Kaffe
15.00	Restless legs syndrome. <i>Lena Leissner</i>
15.40	ADHD hos vuxna. <i>Mussie Mshghina</i>
16.20	ADHD hos barn. <i>Emese Molnar</i>
17.00	Slut

Det finns även möjlighet att delta via Region Örebro läns videokonferenssystem. Tekniker kommer att finnas på plats för denna sändning till föreläsningssalen på Karlskoga lasarett samt konferensrummet på Lindesbergs vårdcentral.

Anmälan senast 1 september till Läkemedelskommittén,
Universitetssjukhuset 701 85 Örebro,
lakemedelskommitten@regionorebrolan.se
Bekräftelse på anmälan skickas ej ut.

Välkommen!
Läkemedelskommittén

**28 maj inställt
pga corona.**
Vi hoppas kunna genomföra utbildningen
onsdag 9/9 2020 13.00–17.00
i Wilandersalen M-huset USÖ

Innehåll

SIDA 26

Tänk "Endometrios" vid svår buksmärta.

SIDA 30

Säkerhet vid läkemedelshantering.
Metotrexat



Redaktionsråd

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck
Klinisk farmakolog Michael Andresen
Informationsläkare Michael Holmér
Informationsläkare Gustaf Joachimsson
Informationsläkare Jens Lindqvist
Apotekare Birgitta Lernhage

Redaktör: Apotekare Birgitta Lernhage,
birgitta.lernhage@regionorebrolan.se

Ansvarig utgivare

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck

Adress

Läkemedelskommittén
Läkemedelscentrum
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Telefon

019-602 23 10

Webb

www.regionorebrolan.se/lakemedel



Region Örebro län