

Rapport om

Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

Nr 229 februari 2021



Förebyggande av benskörhetsfrakturer

sid 2–3

Förebyggande av benskörhetsfrakturer

Inom området osteoporos händer nu en hel del. Läkemedelsverket publicerade i april 2020 behandlingsrekommendationen *Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer*. Socialstyrelsen har utkommit med uppdaterade *Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar*. Sveriges kommuner och regioner (SKR) har inom ramen för projektet Kunskapssyrning beslutat att ett antal folksjukdomar ska hanteras med hjälp av personcentrerade vårdförlopp (jmf standardiserat vårdförlopp), och ett arbete pågår med ett vårdförlopp för osteoporos; *Osteoporos – sekundärprevention efter fraktur*.

Text: Jens Lindqvist, Läkemedelscentrum

Välfungerande frakturkedja viktigt

Osteoporos kännetecknas av att skelettet blir skört och att ökad risk för fraktur föreligger. Målet med utredning och behandling av osteoporos är att stärka benmassan, och därigenom minska antalet frakturer. Osteoporos är idag ett underdiagnostiserat tillstånd (Socialstyrelsens nationella riktlinjer – Utvärdering – Vård vid rörelseorganens sjukdomar) och det finns möjlighet till ett förbättrat kliniskt omhändertagande, för att i förlängningen minska risken för benskörhetsfrakturer i befolkningen. En viktig del för att uppnå detta är en välfungerande frakturkedja (prioritet 1 enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer), där patienter med manifest osteoporos (osteoporos med benskörhetsfraktur) kan fångas upp, för att minska risken för ytterligare frakturer i framtiden.

Sammantagen värdering avseende risken att drabbas av framtida benskörhetsfraktur

Vid bedömning av osteoporos är det viktigt att inte enbart titta på bentäthetsvärdet i sig, utan att göra en *samtantagen värdering* avseende risken att drabbas av framtida frakturer.

WHO-definitionen av osteoporos utgår endast från bentäthetsvärde. Vid ställningstagande till insättning av benspecifik behandling behöver dock fler faktorer vägas in såsom tidigare fraktur, ålder, rökning och fallrisk.

Det föreligger en särskilt stark indikation för behandling med benspecifika läkemedel vid höft- respektive kotfraktur.

En riskkalkylator kan användas som hjälp i bedömningen. Socialstyrelsen rekommenderar användning av FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), ett internetbaserat verktyg från WHO som väger samman olika riskfaktorer och beräknar 10-årsrisken för benskörhetsfraktur. Det är dock viktigt att känna till att FRAX har vissa begränsningar, t ex tar metoden inte hänsyn till antal tidigare frakturer, frakturtyp, eller risk för fall. FRAX > 15 % indikerar behov av bentäthetsmätning, DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry).

DXA mäter bentäthet i ländrygg samt höfter (s k central DXA-undersökning). Den DXA-apparat som används i Region Örebro län visualiserar även ryggkotorna med sidoprojektion, vilket ger möjlighet till att diagnostisera kotkompressioner i samband med bentäthetsmätningen.

Icke-farmakologisk behandling

Fysisk aktivitet rekommenderas av två skäl, dels för att bromsa benförlust och dels för att minska risken för fall genom förbättrad balans och koordination.

Farmakologisk behandling

De preparat som dominerar i klinisk praxis utgörs idag av bisfosfonater, följt av denosumab.

Bisfosfonater

Bisfosfonater rekommenderas som första handsbehandling till de flesta patienter (rekommendationsgrad I/A enligt Läkemedelsverket).

Av bisfosfonaterna rekommenderas i Region Örebro län i första hand zoledronsyra (Aclasta) infusionsvätska 5 mg alternativt alendronsyra Alendronat veckotablett 70 mg. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation har inte någon skillnad i frakturprevention kunnat visas mellan dessa alternativ, och valet avgörs här snarare av complianceaspekten.

Vid ordination av zoledronsyra ska preparatet inte skrivas på recept, utan läkemedlet ska tillhandahållas på vårdenheten, eftersom det kräver sjukvårdens resurser för att kunna administreras, s k rekvisitionsläkemedel. Ordinationen ska dock registreras i läkemedelsmodulen och receptfavorit finns för detta.

Fysisk aktivitet och träning vid osteoporos

Muskelstärkande fysisk aktivitet med 8–10 övningar som upprepas 8–12 gånger 2–3 gånger per vecka i kombination med annan aktivitet som belastar skelettet som raska promenader eller om möjligt löpning, rekommenderas personer med osteoporos.

Vid fallbenägenhet rekommenderas även balansträning för att minska risken för frakturer. För att förebygga andra sjukdomar bör även de allmänna rekommendationerna om aerob fysisk aktivitet ges.



Genom infusion av bisfosfonat säkerställs att patienten erhåller adekvat läkemedelsbehandling, samtidigt innebär ett ökat användande av zoledronsyra att mer personalresurser tas i anspråk.

Denosumab

Denosumab utgör ett alternativ till bisfosfonater vid kontraindikation för bisfosfonat, eller vid nedsatt njurfunktion $eGFR < 35$ ml/min (rekommendationsgrad I/B enligt Läkemedelsverket).

Det är viktigt att känna till att vid $eGFR < 30$ ml/min föreligger ökad risk för hypokalcemi. Förutom kontroll av kalciumkoncentration innan behandling, bör kalciumnivåer monitoreras efter att denosumab administrerats. Man behöver göra en individuell bedömning, det är t ex viktigt att intensifiera kontrollerna av kalciumkoncentration om patienten av någon anledning skulle ha svårt att tillgodogöra sig kalcium, t ex på grund av sjukdom. I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation förordas att patienter med njursjukdom bör hanteras i samråd med nefrolog.

Övrig behandling

Teriparatid är en anabol benspecifik behandling som ökar bentätheten genom att stimulera de benbildande osteoblasterna till ökad bensyntes. Preparatet har framför allt en plats vid uttalat låg bentäthet och kotfrakturer (rekommendationsgrad I/A enligt Läkemedelsverket). Behandlingen är relativt dyr och bör förbehållas specialistläkare med god erfarenhet av osteoporosbehandling, vilket även gäller för antikroppen romosozumab, som godkändes under 2019.

Romosozumab är en monoklonal antikropp som binder och hämmar proteinet sklerostin, vilket medför en ökad benbildning. Dessutom har romosozumab också en effekt på osteoklasterna som leder till minskad benresorption. Romosozumab är föremål för utökad övervakning från Läkemedelsverket.

Övriga alternativ till behandling som tonats ned senaste åren utgörs av östrogenbehandling och behandling med selektiva östrogenreceptor-modulatorer (SERM).

Kalcium och D-vitamin

Att behandla med enbart kalcium och D-vitamin, utan samtidig behandling med benspecifika läkemedel, rekommenderas inte, prioritet "icke-göra" enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer.

Tramadol

– ett krångligt sätt att ge opioider

Text: Michael Andresen, Läkemedelscentrum

Patientfall:

53-årig man har sedan länge stått på behandling med tramadol 50 mg, 1 tablett vid behov 1–3 gånger dagligen på grund av långvarig smärtproblematik efter tidigare trafikolycka.

Han har under det senaste året använt 3 tabletter tramadol per dag. Han behandlas även med amitriptylin 20 mg till natten. Patienten söker på vårdcentralen på grund av tilltagande nedstämdhet och bedöms då vara deprimerad. Samtalskontakt på vårdcentralen planeras.

Antidepressiv läkemedelsbehandling diskuteras och kontakt med en sjukgymnast etableras. Dessutom tas en diskussion med patienten om att byta kontinuerlig användning av tramadol till en starkare opioid som ska användas vid behov under kortare perioder.

Dock bedöms det angeläget att redan nu inleda behandling med antidepressivt läkemedel. I enlighet med lokala läkemedelsrekommendationer övervägs i första hand escitalopram alternativt sertralin.

Frågan om interaktionsproblematik mellan SSRI, amitriptylin och tramadol avseende risk för utveckling av serotonergt syndrom dyker upp.

Kan bestämning av läkemedelskoncentrationer vara till hjälp för bedömning av risken för detta?

Vilka läkemedel ska i så fall bestämmas?

Detta är en komplicerad fråga, framförallt på grund av komplexiteten i tramadols farmakokinetik.

Dokumentation

Den första frågan som kommer upp är om det finns dokumentation för en sådan interaktion. I WHO:s biverkningsdatabas, där biverkningsrapporter (ofta ovärderade avseende samband med medicineringen) samlas finns det (av totalt 140 868 biverkningsrapporter för tramadol) 823 rapporter om serotonergt syndrom [1].

En sökning på PubMed genererar ett antal fallrapporter, bland annat rapporterades

- sex fall 2001 i Australien, varav ett handlade om sertralin och ett om citalopram [2],
- ett fall 2004 från Tyskland avseende interaktion med citalopram hos en 70-årig kvinna [3],
- ett liknande fall 2011 från Storbritannien [4],
- ett fall 2014 hos en 40-årig kvinna från USA [5] och
- ett fall 2017 hos en 50-årig kvinna, dock med leverinsufficiens, som samtidigt behandlades med tramadol och citalopram [6].

Utöver dessa finns det fallrapporter om interaktioner med andra SSRI, tricykliska antidepressiva, Johannesört och MAO-hämmare.

Janusinfos interaktionsdatabas [7] anger en interaktion för båda kombinationerna tramadol – sertralin respektive tramadol – escitalopram. De refererar även till ett fall för kombinationen tramadol – sertralin och två fall för kombinationen tramadol – citalopram. Mekanismen beskrivs som en potentiering av den serotonerga effekten av (+)-enantiomeren av tramadol, som verkar som en serotoninåterupptagshämmare. Om detta vore hela sanningen skulle det handla om en s.k. farmakodynamisk interaktion, dvs en interaktion där effekten påverkas, men inte koncentrationen. Därför skulle inte en koncentrationsbestämning hjälpa varken för att värdera eller predicera interaktionen. Eller...?

Tramadols komplexa farmakokinetik

Här lönar det sig att ta reda på vilket öde tramadolmolekylen går till mötes efter att en tablett har intagits, alltså tramadols farmakokinetik.

Tramadolmolekylen förekommer i fyra möjliga former (enantiomerer), vilket beror på att molekylen har två ställen där ligander kan sitta spegelvända.

Läkemedlet tramadol är dock en s.k. racemisk blandning av 50 % 1S,2S-(-)-tramadol och 50 % 1R,2R-(+)-tramadol (se fig 1 och 2) [8].

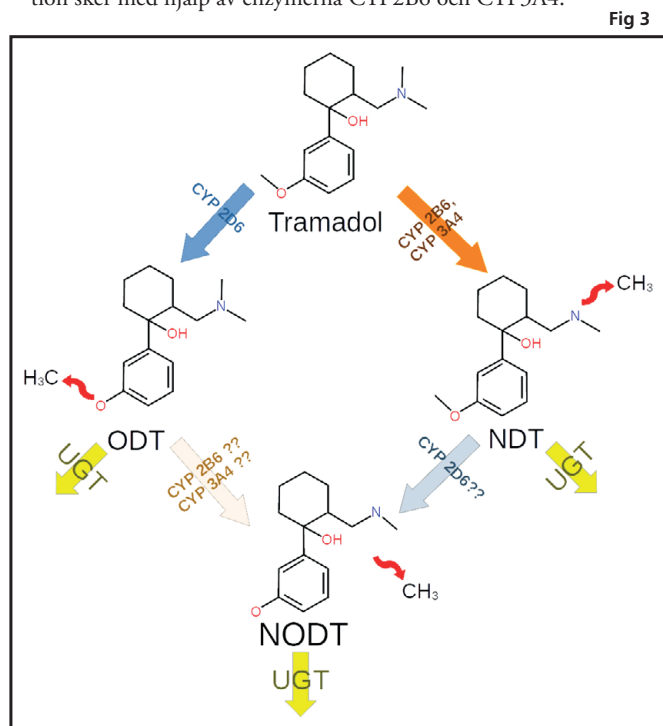
De andra två formerna (1S,2R-tramadol och 1R,2S-tramadol) ingår inte i läkemedlet.

Båda formerna av tramadol tas upp nästan fullständigt i tarmen, men metaboliseras innan de når systemkretslöppet (first-pass-metabolismen). Omfattningen av metabolismen beror på patientens genetik.

Här beskrivs en förenklad bild med bara de viktigaste metabolismvägarna.

Initialt finns det huvudsakligen två steg (se fig 3):

- Metylgruppen vid syreatomen nere till vänster i molekylen (se fig 1 och 2) kan tas bort, produkten kallas för M1, ODT (O-desmethyltramadol). Denna reaktion utförs av ett enzym som heter CYP2D6.
- Eller så kan en av metylgrupperna som sitter vid kväveatomen uppe till höger i molekylen (se fig 1 och 2) tas bort. Den bildade metaboliten kallas för M2 eller NDT (N-desmethyltramadol). Denna reaktion sker med hjälp av enzymerna CYP2B6 och CYP3A4.



I andra steget omvandlas ODT till NODT (M5, N,O-didesmethyltramadol) genom att en metylgrupp vid kvävet tas bort alternativt så omvandlas NDT till NODT genom att metylgruppen vid syret tas bort.

Både ODT, NDT och NODT kan kopplas till vattenlösliga ligander t ex via UGT (UDP-glucuronyltransferas) och sedan utsöndras via njurarna [9].

För vardera av dessa molekyler finns det två enantiomerer (R,R och S,S-formen), alltså sammanlagt åtta substanser:

1. 1R,2R-tramadol och 1S,2S-tramadol
2. 1R,2R-ODT och 1S,2S-ODT
3. 1R,2R-NDT och 1S,2S-NDT
4. 1R,2R-NODT och 1S,2S-NODT

Dessa substanser har olika egenskaper:

- 1R,2R-tramadol är en serotoninåterupptagshämmare (och på grund av detta en potentiell bov i vår fråga).
- 1S,2S-tramadol och 1S,2S-ODT hämmar återupptag av noradrenalin.
- Framförallt 1R,2R-ODT och i mindre utsträckning 1R,2R-NODT är bärare av opioideffekten både avseende smärtlindring, opioidbiverkningar och potentiell beroendestveckling.
- Båda varianterna av NDT förefaller – med dagens kunskap – vara farmakologiskt inaktiva [10].

En person som är snabb metaboliserare avseende CYP2D6 (ovanligt i Norden, men vanligare kring medelhavet [11]) kan få en uttalad opioid- och noradrenerg effekt med en risk för opioidtoxicitet.

Vid samma dos kan en person som råkar ha en låg eller ingen förmåga att metabolisera substrat för CYP2D6 få en uttalad serotonerg effekt och en tydlig ökad risk för serotonergt syndrom. Låg metaboliseringsförmåga kan bero på genetik (ca 10 % av en nordisk befolkning saknar genen för CYP2D6 [11]), men även på andra läkemedel som hämmar enzymet.

Sedan finns det många varianter däremellan med en eller flera kopior av fungerande gener på den ena och t ex en deletion av genen på den andra kromosomen.

Konklusion

Teoretiskt sett skulle man, i alla fall i extremfall, med hjälp av kvoten mellan tramadol och dess metaboliter kunna uppskatta risken för en interaktion med ökad serotonerg effekt som följd. En koncentrationsbestämning av tramadol och metaboliterna kan beställas och utföras på Klinisk farmakologi, Huddinge. Svaret innehåller dock bara tramadol och ODT [12]. Ett alternativ kan vara att genotypa patienten avseende CYP2D6. Även denna undersökning kan göras på Huddinge [13], den är dock inte billig. Så den i frågan formulerade tanken att ersätta tramadol med ett annat preparat är förmodligen klokt. Ska man sätta in ett antidepressivum innan man byter från tramadol får man försiktigt titrera upp dosen och vara beredd på serotonerg toxicitet. Dessutom finns det två SSRI som är starka CYP2D6-hämmare, nämligen paroxetin och fluoxetin. Dessa bör därför undvikas i kombination med tramadol. I de allra flesta fall lär det dock vara enklare att kritiskt värdera om både en opioid och ett serotonergt antidepressivum behövs. Om så är fallet använd ett läkemedel med en mindre komplex farmakologi.

1–13: Referenslista till artikeln finns på Läkemedelskommitténs hemsida www.vardgivare.regionorebrolan.se/rapport-om-lakemedel



CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

Fråga

Är viktuppgång och metabola biverkningar vid behandling med neuroleptika dosberoende biverkningar?

Behöver alla patienter som står på neuroleptika samma typ av uppföljning oavsett dos?

Inom kliniken pågår ett projekt att uppdatera våra rutiner gällande uppföljning med rekommendationerna från Svenska Psykiatriska Föreningen (SPF) avseende metabola biverkningar som grund. Frågan är om man ska inkludera alla patienter som står på neuroleptika oavsett dos i samma typ av uppföljning. Detta inkluderar patienter som står på låga doser quetiapin, aripiprazol eller olanzapin. Oftast är indikationen för den gruppen en annan än psykos, t ex sömnsvårigheter. Gäller samma risk för denna grupp?

Frågor till CLINT
skickas in per mail till
CLINT@regionorebrolan.se

Sammanfattning av svaret

Den befintliga mängden av studier för den aktuella frågan är begränsad. På grund av den biologiska variationen i farmakokinetiken för olika antipsykotika är värdet av den givna dosen som mått för exponering, och därmed effekt, begränsad.

Det finns dokumentation avseende ett dos-effektsamband för viktuppgång vid behandling med olanzapin och klorzapin. För klorzapin finner man dessutom ett samband mellan koncentrationen av klorzapins huvudmetabolit norklorzapin och viktuppgången.

Ett konklusivt samband mellan dos och graden av viktuppgång för risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, amisulprid och sertindol saknas i dagsläget.

Studier som undersöker dos-effektsamband mellan metabola effekter och dosering av antipsykotika kunde inte hittas. Däremot går det att finna studier som undersöker koncentration-effektsamband för olanzapin.

I dessa studier har en av olanzapins metaboliter visat sig motverka metabola biverkningar. För klorzapin har man sett att en ökad koncentration av huvudmetaboliten norklorzapin korrelerar med ökade glukos-triglycerid- och kolesterolnivåer.

Utifrån befintlig kunskap förefaller det därför inte ändamålsenligt med olika former av uppföljning beroende på given dos. För de flesta antipsykotika finns det antingen inget dos-effektsamband eller så är frågan inte tillräckligt undersökt. För de två substanserna (olanzapin och klorzapin) där ett sådant samband är känt, ger redan låga doser en ökad risk för viktuppgång. Däremot förefaller det rimligt att efter en initial fas med intensivare uppföljning sedan anpassa uppföljningen till både det ordinerade preparatet och hur biverkningarna hos den enskilde patienten utvecklas.

Nytt avtal med Apotekstjänst om dosdispenserade läkemedel – fr o m 1 mars 2021

Den 1 mars går regionen tillsammans med övriga 6 regioner i mellansvenska regionen in i ett nytt avtal med Apotekstjänst avseende dosdispenserade läkemedel. Avtalet innehåller en del nyheter/förbättringar gentemot nuvarande avtal. Nedan följer de viktigaste förändringarna.

Text: Anna Thörn, Läkemedelscentrum

Nyheter/förbättringar i nya avtalet

Påminnelser om dospatienters behov av eventuell receptförnyelse av dosförpackade läkemedel kan skickas via brev till berörda vårdcentraler/mottagningar för hemmaboende patienter utan hemsjukvård.

Observera att påminnelser först har skickats till patienten tillsammans med dosrullen, men om förlängning ändå inte skett skickas påminnelsen till vården. För patienter på särskilda boenden samt patienter tillhörande hemsjukvård etc finns idag stöd i ordinations-systemet Pascal.

För att minska förekomsten av ej uthämtade dospåsar från utlämnande apotek höjs kraven på att apoteken måste rapportera detta till Apotekstjänst, som i sin tur kontaktar angiven kontaktperson och/eller berörd förskrivare.

När nya dospåsar levererats till utlämnande apotek ska Apotekstjänst erbjuda kostnadsfritt SMS till de dospatienter/kontaktpersoner som anmält intresse och mobiltelefonnummer.

Om något särskilt boende, hemsjukvård eller motsvarande med direktleveransavtal av dospåsar upprepade gånger inte får sin leverans av Apotekstjänsts distributör före kl. 16 kan man erhålla leverans senast kl. 12 till samma kostnad.

Från den 1 mars kommer det finnas flera kostnadsfria betalningsalternativ för dospatienter att betala egenavgiften för sina läkemedel, därtill tillkommer också 30 dagars betalningsfrist.

Inga extra avgifter eller kostnader för dospatienter, region eller kommun kommer att tas ut om behov finns av dosdispensering för en längre tid, t ex i samband med resa. Detta kräver dock en tillräckligt lång hållbarhet hos aktuella läkemedel.

Dosdispenserade läkemedel är ett alternativ för patienter med stabil och regelbunden medicinering som inte själva kan klara av sin läkemedels-hantering. All förskrivning sker i Pascal, och ska alltid journalföras i patientens journal. Det finns riktlinjer för dosdispenserade läkemedel som kompletterar de regionövergripande riktlinjerna och rutinerna för ordination och hantering av läkemedel ("gröna häftet"). Syftet med riktlinjerna är att skapa en säker överföring av ordinationer och information mellan olika vårdformer. Riktlinjerna är uppdaterade och publicerade på Läkemedelscentrums hemsida.





Innehåll

SIDA 2

Förebyggande av benskörhetsfrakturer.

SIDA 4

Tramadol – ett krångligt sätt att ge opioider.

SIDA 6

CLINT-fråga: Är viktuppgång och metabola biverkningar vid behandling med neuroleptika dosberoende biverkningar? Behöver alla patienter som står på neuroleptika samma typ av uppföljning oavsett dos?

SIDA 7

Nytt avtal med Apotekstjänst om dosdispenserade läkemedel – fr o m 1 mars 2021.

Redaktionsråd

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck
Klinisk farmakolog Michael Andresen
Informationsläkare Kristina Bohlin
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