

Rapport om

Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN | REGION ÖREBRO LÄN

Nr 240 februari 2023



Genombrott i Alzheimerbehandling?

Sid 4–5

Restnoteringar av läkemedel



Strax före jul intervjuades Sara Fors, läkemedelsförsörjningsstrateg i Region Örebro län och Maria Palmetun Ekbäck, verksamhetschef på Läkemedelscentrum i radio P4 Örebro, om den nuvarande situationen med flera pågående restnoteringar av viktiga läkemedel. En patientgrupp som har drabbats hårt är personer med epilepsi, eftersom flera olika typer av epilepsimediciner varit restnoterade samtidigt. Sara berättade att bristen på läkemedel har flera orsaker. Exempelvis prioriterar läkemedelstillverkare lönsamma mediciner, samtidigt som lagren är små i alla led. - Det är mycket just-in-time-tänk, och om vi får ett avbrott i produktionen eller om efterfrågan på läkemedlet ökar ser vi ganska snabbt att vi kan hamna i en bristsituation.

Maria berättade vidare att regionen har försökt att förenkla processen så att alla patienter i regionen ska kunna få ersättande läkemedel men att Läkemedelsverket sagt nej. - När det gäller just epilepsiläkemedel går det åt väldigt mycket tid för neurologerna att skriva en enskild licensmotivering för varje patient.

LOK – nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer har lämnat in förslag till Läkemedelsverket på åtgärder som skulle kunna förenkla situationen. Ett av förslagen är att förbättra informationen om de pågående restnoteringarna genom att göra exceldokumentet på Läkemedelsverkets hemsida mer överskådlig och lättläst. Ett annat förslag handlar om att samarbeta på EU-nivå.

Som svar säger Läkemedelsverket att problemen med restnoteringar är uppmärksammade av regeringen och att ett omfattande arbete pågår både nationellt och på EU-nivå. Regeringen har givit flera uppdrag till Läkemedelsverket.

Uppdragen handlar bl.a. om;

- förbättrad information avseende nationell tillgång till läkemedel vid bristsituationer.
- omvärldsbevakning i fråga om tillgång på läkemedel och medicintekniska produkter i syfte att förebygga och hantera bristsituationer.
- att göra en förstudie inför framtagandet av en nationell lägesbild över tillgången till läkemedel och medicintekniska produkter.
- kartläggning av produktionskapacitet inom läkemedelsområdet i samverkan med nordiska länder.

Sedan ett halvår tillbaka finns information om restnoterade läkemedel på Region Örebro läns hemsida under:

<https://vardgivare.regionorebrolan.se/restnoteringar>

Här finns också länkar till ApoEx restwebb, Läkemedelsverkets restnoteringslista samt till [FASS.se](https://fass.se).

Observera att sidan endast visar de läkemedel som bedöms som mest relevanta. Den är således inte heltäckande. Om du har synpunkter på innehållet går det bra att maila felix.pettersson@regionorebrolan.se.

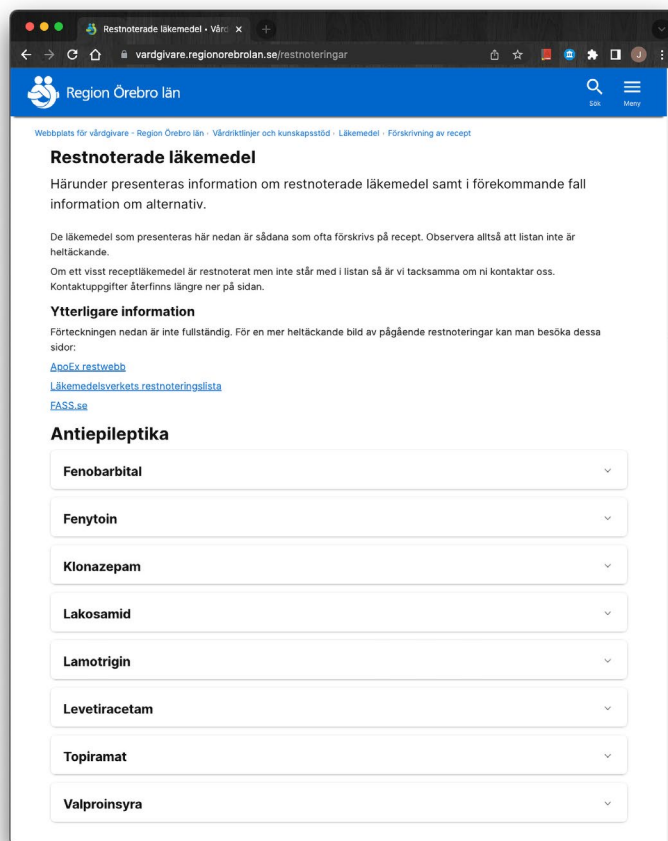




Illustration: Michael Andresen, Läkemedelscentrum

CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

Fråga

Vilken dokumentation finns för kinetiken och eventuella risker vid behandling med lisdexamfetamin efter Roux-en-Y-gastric bypass-operation (RYGB)?

Kan dosanpassningar krävas med hänsyn till postoperativt förändrade gastrointestinala förhållanden och i så fall på vilket sätt?

Kan någon utredning eller undersökning göras för att klargöra behovet av läkemedelsanpassning?

Finns det dokumentation för närliggande förhållanden (gastric-sleeve-operation och andra läkemedel mot ADHD)?

Ärendet rör en medelålders manlig patient med tillstånd efter gastric bypass-operation (RYGB). Insatt på lisdexamfetamin.

Sammanfattning av svaret

Generellt sett är dataläget för effekt av överviktsoperationer på lisdexamfetamin och andra centralstimulantia tunt; en studie kunde hittas som inte fann skillnader mellan tio opererade och tio icke-opererade patienter. Både metoden och det låga antalet begränsar de möjliga slutsatserna.

Tillsammans med undersökningar för andra substanser, bl.a. metylfenidat, kan man ändå se att de största förändringarna sker i nära anslutning till operationen. Efter en längre tid syns en tendens till normalisering av kinetiken, sannolikt på grund av adaptions- och läkningsprocesser.

Det finns dock goda skäl att anse att patienter som har genomgått bariatrisk operation är patienter där en ökad monitorering av kliniska effekter och läkemedelskoncentrationer kan vara befogad. Detta gäller framförallt i nära anslutning till operationen, när även beredskap för bieffekter och/eller effektförlust bör vara störst.

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



Genombrott i Alzheimerbehandling?

Text Hugo Nilsson, apotekare, Läkemedelscentrum

År 2050 beräknas ungefär 250 000 svenskar lida av någon form av demenssjukdom. Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen och med en åldrande befolkning innebär den ett stort och växande folkhälsoproblem. Behandlingen har hittills varit av symtomlindrande karaktär med fokus på att försöka höja halterna av signalsubstanserna acetylcholin och glutamat i hjärnan på patienten. [1]

Mycket forskning har dock ägnats åt att ta reda på de bakomliggande orsakerna till sjukdomen, och forskningen är överens om att det så kallade amyloidprekursorprotein (APP) spelar en viktig roll i sjukdomsförloppet. APP är ett membranbundet protein vars biologiska funktion inte är helt klarlagd, men det har visat sig bland annat ha en roll vid synapsernas bildning och funktion. [2] Det är som namnet antyder ett prekursorprotein och vid Alzheimers sjukdom klyvs det av enzymerna β - och γ -sekreter till β -amyloidpeptider. Enligt den så kallade amyloidkaskadhypotesen som lanserades 1992 är ansamlingen av olösliga β -amyloidpeptider i hjärnan, den främsta bakomliggande orsaken till Alzheimers sjukdom. Hypotesen innebär i korthet att peptidkedjorna aggregeras till fibriller som i sin tur bildar plack mellan nervcellerna i hjärnan, vilket i förlängningen leder till att nervcellerna förtvinar då de inte kan kommunicera med varandra. Många substanser, så kallade läkemedelskandidater, som motverkar amyloida plack har testats i olika studier de senaste 30 åren, men frånvaron av kliniska resultat har gjort att denna hypotes numera är åtminstone delvis ifrågasatt. [3]

Ett exempel på en substans som motverkar amyloida plack är adukanumab, en så kallad monoklonal antikropp avsedd för behandling av Alzheimers sjukdom. En monoklonal antikropp är en antikropp som ursprungligen härstammar från en enda B-cell och det gör att den binder väldigt specifikt till en enda typ av protein. [4] Adukanumab fick år 2021 ett villkorat godkännande av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA under namnet Aduhelm. Beslutet blev ganska omdiskuterat då tillverkarna Biogen och Eisai inte hade lyckats visa på några tydliga kliniska förbättringar hos patienterna [5] samtidigt som riskerna för patienterna föreföll vara betydande. I en extern granskning från 2021 av fas-3-studien för adukanumab konstaterades hjärnsvullnad eller hjärnblödning hos över 40% av försökspatienterna. [6] Efter det villkorade godkännandet av FDA har det varit motigt för adukanumab/

Aduhelm, som förutom att ha fått nobben av EUs läkemedelsmyndighet EMA också har blivit nekad subvention av det amerikanska sjukförsäkringssystemet CMS. [7]

En annan monoklonal antikropp som har testats som behandling mot Alzheimers sjukdom är lecanemab. Lecanemab blev godkänd den 6 januari 2023 via en så kallad "accelerated approval"-process (baserad på fas 2-studier) av läkemedelsmyndigheten FDA i USA och marknadsförs där under namnet Leqembi. Det japanska företaget Eisai som är ett av företagen bakom fas 2-studierna har också ansökt om godkännande för lecanemab i EU. [8] Lecanemab ges som intravenös infusion var fjortonde dag [9] och är en humaniserad monoklonal antikropp (ursprungligen identifierad i möss) som selektivt binder till stora, lösliga β -amyloidpeptider i hjärnan, så kallade protofibriller. [10] Protofibriller är lösliga peptidkedjor som bildas då APP klyvs av enzymerna β - och γ -sekreter till β -amyloidpeptider. [11] Hypotesen bakom utvecklingen av lecanemab är att det är detta förstadium till de amyloida placken som har den neurodegenerativa effekten hos patienten. Studier har visat att sjukdomsförloppet hos Alzheimers sjukdom korrelerar med mängden lösliga protofibriller i hjärnan och inte med mängden olösliga β -amyloidpeptider som utgör de så kallade amyloida placken. [12] Det finns till och med forskning som stödjer hypotesen att amyloida plack snarare kan ha en skyddande effekt i sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom. [13]

Bakom upptäckten av lecanemab står en forskningsgrupp på Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap på Uppsala universitet som på 90-talet identifierade en förändring i arvsmassan hos en släkt i Norrland som drabbats hårt av Alzheimers sjukdom. Mutationen indikerade att protofibrillerna hade en stor betydelse i sjukdomsförloppet.

År 2003 startade forskningsledaren Lars Lannfelt tillsammans med Pär Gellerfors företaget BioArctic som 2005 utvecklade lecanemab. [14] Samma år inledde man ett samarbete med det japanska läkemedelsbolaget Eisai [15] vars studieresultat i fas 3-studien av lecanemab publicerades i slutet av november 2022. Studien visade att lecanemab kunde bromsa den kliniska försämringen hos patienter med mild Alzheimers sjukdom med 27% efter 18 månaders behandling.

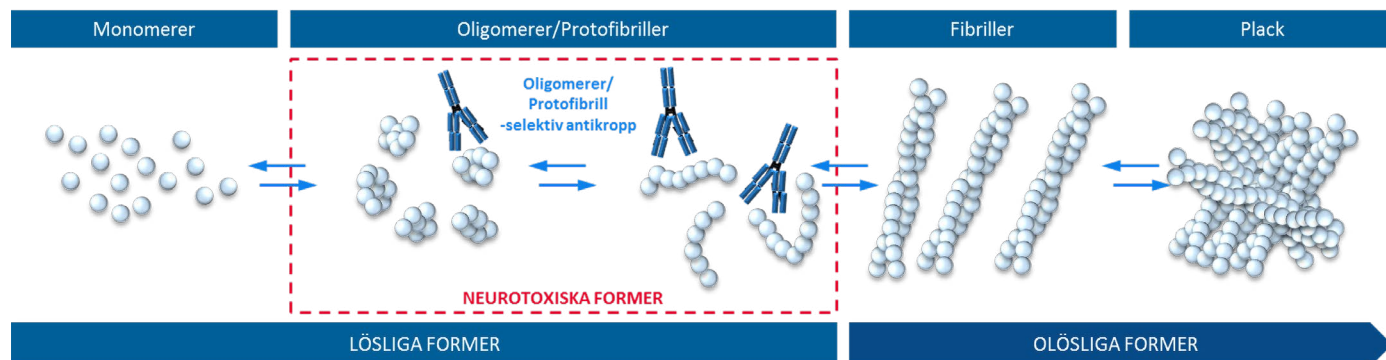
Lecanemab gav en minskning i kognitiv försämring med 0,45

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

Artikelförfattarna drar slutsatsen att även om detta är en statistiskt signifikant skillnad är den måttlig [16] och lecanemab har också under de kliniska studierna förknippats med ett fåtal dödsfall i kombination med blodförtunnande läkemedel, vilket har lett till en diskussion om riskerna med behandlingen. [17] Artikelförfattarna konstaterar slutligen att det behövs studier över längre tid för att utvärdera effekten och säkerheten hos lecanemab, något som också är på gång. [16]

Referenslista till artikeln finns på:

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



LOK

Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer

Rekommendationer vid brist på GLP-1-analoger

Det är brist på i princip alla GLP-1-analoger, Ozempic (semaglutid injektion), Victoza (liraglutid injektion) och Trulicity (dulaglutid injektion). Troligtvis kommer bristsituationen att pågå av och till under större delen av 2023. För leveransstatus, se information om restanmält läkemedel på Fass.se.

LOK (Nätverk för Sveriges Läkemedelskommittéer) har kommit med nedanstående rekommendationer.

Ren HbA1c-sänkning

Se över om GLP-1-behandling haft en HbA1c-sänkning på minst 5 mmol/l, har den inte haft det bör läkemedlet sättas ut.

Byte kan behöva ske i första hand till viktneutral blodsockersänkande behandling: metformin, DPP-4-hämmare och SGLT-2-hämmare.

Högriskpatienter

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

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

Hur kan man ha nytta av Janusmed riskprofil?

Janusmed riskprofil är framförallt ett stöd vid läkemedelsgenomgångar, men kan också vara till hjälp vid nyinsättning av läkemedel eller för att bedöma om vissa kliniska symptom kan ha orsakats av läkemedelsbehandling. Janusmed riskprofil nås via <https://janusmed.se/riskprofil>

Riskbedömningarna i Janusmed riskprofil baseras på substansernas farmakologiska egenskaper. Varje substans har värderats utifrån dess farmakologiska effekt avseende följande nio egenskaper:

- Antikolinerga effekter
- Förstopning
- Sederig
- Ortostatism
- Ökad blödningsbenägenhet
- Serotonerga effekter
- Risk för kramper
- Förlängt QT-intervall
- Njurpåverkan

Patientfall

Kerstin, 82 år kommer för "diabeteskontroll". Kerstin anger bekymmer med trötthet och rikliga näsblödningar. Dessutom svartnar det för ögonen när hon reser sig.
Hur kan hennes läkemedel bidra till detta?

Läkemedelslista (dygnsdoser):

Omeprazol 20 mg
Acetylsalicylsyra 75 mg
Metformin 1500 mg
Empagliflozin 25 mg
Amlodipin 10 mg
Enalapril 10 mg
Metoprolol 100 mg
Hydroklortiazid 25 mg
Spironolakton 50 mg
Atorvastatin 40 mg
Gabapentin 900 mg
Sertralin 100 mg
Mirtazapin 45 mg
Zopiklon 7,5 mg

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

omeprazol ×

Acetylsalicylsyra ABECE (Tablett) ×

metformin ×

empagliflozin ×

amlodipin ×

enalapril ×

metoprolol ×

hydroklortiazid ×

spironolakton ×

atorvastatin ×

gabapentin ×

sertralin ×

mirtazapin ×

zopiklon ×

Namn på produkter eller substanser

✗ Rensa sökning

☐ Inkludera utgångna/ej tillgängliga läkemedelsprodukter

Interaktioner C4	Riskprofil III	Njurfunktion X	Fosterpåverkan 3	Amning 3	Kön och genus C ?
-------------------------	-----------------------	-----------------------	-------------------------	-----------------	--------------------------

Riskprofil

[Startsida riskprofil](#) [Aktuellt](#) [Användarhandledning](#) [Riskegenskaper](#) [FAQ](#) [Skriv ut](#)

Tjänsten ger generell information utifrån substansens egenskaper och tar inte hänsyn till ålder, kön eller aktuell dosering. Riskprofil omfattar läkemedelssubstanser som utövar betydande systemisk effekt vilket även inkluderar läkemedelssubstanser som administreras topiskt.

Läkemedelsprodukt / substans	Förstopning	Sederig	Antikolinerga effekter	Blödningsbenägenhet	Ortostatism	Förlängt QT-intervall	Serotonerga effekter	Risk för njurpåverkan	Risk för kramper
mirtazapin (Enteral och parenteral)	0	2	1	0	1	1	1	0	1
sertralin (Enteral och parenteral)	0	0	0	1	0	1	3	0	1
Acetylsalicylsyra ABECE (Tablett) acetylsalicylsyra (Enteral peroral)	0	0	0	2	0	0	0	1	0
hydroklortiazid (Enteral och parenteral)	1	0	0	0	1	0	0	0	0
gabapentin (Enteral och parenteral)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
zopiklon (Enteral och parenteral)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
atorvastatin (Enteral och parenteral)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
empagliflozin (Enteral och parenteral)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
enalapril (Enteral och parenteral)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
omeprazol (Enteral och parenteral)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
spironolakton (Enteral och parenteral)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
amlodipin (Enteral och parenteral)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
metformin (Enteral och parenteral)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
metoprolol (Enteral och parenteral)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

III Sederig

 Skriv ut  Kontakta oss

Läkemedelsprodukt / substans	Riskvärde
mirtazapin	2
gabapentin	2
zopiklon	2

Medicinsk konsekvens

Risken för sederig är påtagligt ökad, vilket kan leda till dagtrötthet och försämrad reaktionsförmåga. Risken för fall ökar också, särskilt hos äldre och/eller svaga patienter.

Rekommendation

Risken är additiv och dosberoende. Överväg minskning av antalet sederande läkemedel, dossänkning eller byte till alternativa läkemedel.

II Förstoppning

 Skriv ut  Kontakta oss

Läkemedelsprodukt / substans	Riskvärde
hydroklortiazid	1
atorvastatin	1
spironolaktin	1

Medicinsk konsekvens

Risken för förstoppning är måttligt ökad.

Rekommendation

Risken är additiv och dosberoende. Överväg minskning av antalet förstoppande läkemedel, dossänkning eller byte till alternativa läkemedel. Behandling med opioider bör redan från början kombineras med ett osmotiskt verkande laxantium.

I Förlängt QT-intervall

 Skriv ut  Kontakta oss

Läkemedelsprodukt / substans	Riskvärde
mirtazapin	1
sertralin	1

Medicinsk konsekvens

Risken för QT-förlängning kan vara något ökad. Förlängd QT-tid kan i vissa fall leda till Torsade de Pointes.

Rekommendation

Risken för Torsade de Pointes varierar mellan individer och viktiga riskfaktorer är långt QT-syndrom, strukturell hjärtsjukdom, bradykardi, sepsis, elektrolyttrubbningar (hypokalemi, hypokalcemi och hypomagnesemi) och nedsatt läkemedelselimination. Behandling med diuretika eller diarrésjukdom kan orsaka hypokalemi. Kvinnligt kön och ålder över 65 år är också associerat med en ökad risk. Hos patienter med ökad risk för Torsade de Pointes bör helst läkemedel som inte ökar risken användas. Lägst effektiva dos bör eftersträvas. Farmakokinetiska interaktioner kan öka risken ytterligare, information om dessa finns i Janusmed Interaktioner. Hos patienter med riskfaktorer för Torsade de Pointes bör man överväga att mäta elektrolyter och EKG. Om QTc-intervall vid föresatt insättning är minst 480 ms bör kombinationen undvikas. Om QTc ökar med 60 ms eller mer efter insättning eller om QTc är minst 500 ms bör samtidig behandling avslutas.

I Serotonerga effekter

 Skriv ut  Kontakta oss

Läkemedelsprodukt / substans	Riskvärde
mirtazapin	1
sertralin	3

Medicinsk konsekvens

Risken för serotonerga biverkningar, som tex tremor, diarré, myoklonier, konfusion och agitation, är något ökad. I sällsynta fall kan serotonergt syndrom uppkomma, med symtom som hyperreflexi, rigiditet och hypertermi.

Rekommendation

Risken är additiv och till viss del dosberoende. Kombination av MAO-hämmare med andra serotonerga läkemedel är särskilt farlig och bör alltid undvikas. Läkemedelsbehandling bör avslutas omedelbart vid misstanke om serotonergt syndrom. Risken för biverkningar minskar om antalet serotonerga läkemedel minskas. Serotoninåterupptagshämmare skall i regel trappas ut.

II Blödningsbenägenhet

 Skriv ut  Kontakta oss

Läkemedelsprodukt / substans	Riskvärde
sertralin	1
+ Acetylsalicylsyra ABECE (Tablett)	2

Medicinsk konsekvens

Blödningsrisken är måttligt ökad. Vid behandling med antitrombotiska medel ger bestämning av PK (INR) ingen vägledning beträffande blödningsrisken.

Rekommendation

Risken är mer än additiv (synergistisk). Överväg utsättning av ett eller flera av de läkemedel som ökar blödningsrisken eller byte till alternativa läkemedel, tex paracetamol och opioider för smärtlindring och andra läkemedel än SSRI/SNRI vid depression.

II Ortostatism

 Skriv ut  Kontakta oss

Läkemedelsprodukt / substans	Riskvärde
mirtazapin	1
hydroklortiazid	1
empagliflozin	1
enalapril	1

Medicinsk konsekvens

Risken för ortostatism är måttligt ökad, vilket kan medföra fall, yrsel, generell svaghet och medvetenhet. Antihypertensiva läkemedel kan generellt sett förvärra ortostatismen.

Rekommendation

Risken kan vara additiv. Överväg att minska antalet läkemedel som ger ortostatism.

I Njurpåverkan

 Skriv ut  Kontakta oss

Läkemedelsprodukt / substans	Riskvärde
+ Acetylsalicylsyra ABECE (Tablett)	1
omeprazol	1

Medicinsk konsekvens

Risken för njurpåverkan som kan försämra njurfunktionen är något ökad.

Rekommendation

Risken kan vara additiv. Överväg behandling med alternativa läkemedel som inte har njurtoxiska effekter. Observera att denna riskbedömning inte tar hänsyn till aktuell njurfunktion. För personer med sänkt njurfunktion kan riskerna förknippade med många läkemedel vara högre än vad ovanstående klassificering visar. Klassificeringen berör ej huruvida läkemedlet skall dosjusteras eller är kontraindicerat vid sänkt njurfunktion.

Källa: <https://janusmed.se>, tidningen *Jämtmedel*, Region Jämtland Härjedalen samt informationsmaterial framtaget av Region Kronoberg

Läkemedelsinformation på våra villkor

Datum: 20 mars och 21 mars (samma innehåll båda dagarna)

Tid: kl 13-16.30

Plats: Wilandersalen, M-huset, USÖ. Möjlighet kommer även finnas att delta digitalt från Lindesbergs lasarett, Karlskoga lasarett samt från sin egen dator.

Temat för utbildningen är primärpreventiv kardiovaskulär riskskattning (fokus på SCORE2 och SCORE2-OP).

På programmet står:

- Introduktion
- Riskskattning när det är enkelt
- Riskskattning när det inte är lika enkelt
- Patientfall med mentimeter och panel

Föreläsare:

- Mattias Brunström, Hjärtcentrum Norrlands universitetssjukhus, Umeå
- Lisa Landemar, Hjärt- och lungmedicin, USÖ
- Kristina Bohlin, Lillåns vårdcentral

Anna Nordenskjöld Hjärt- och lungmedicin, USÖ, Jens Lindqvist, Odensbackens vårdcentral och Gustaf Joachimsson, Haga vårdcentral deltar i panelen.

Varmt välkomna!
/Läkemedelskommittén

Anmälan göres via utbildningsportalen på Region Örebro läns intranät alternativt till maria.calles@regionorebrolan.se.



INNEHÅLL

SID 2

Restnoteringar av läkemedel

SID 3

CLINT-fråga

SIDA 4-5

Genombrott i Alzheimerbehandling?

SIDA 5

Rekommendationer vid brist på GLP-1-analoger

SIDA 6-7

Hur kan man ha nytta av Janusmed riskprofil?

SIDA 8

Läkemedelsinformation på våra villkor

**Nästa nummer av Rapport
om Läkemedel utkommer
i mars 2023.**

Redaktionsråd

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck
Klinisk farmakolog Michael Andresen
Informationsläkare Kristina Bohlin
Informationsläkare Gustaf Joachimsson
Informationsläkare Jens Lindqvist
Informationsapotekare Maria Calles
Redaktör: Apotekare Maria Calles,
maria.calles@regionorebrolan.se

Ansvarig utgivare

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck, verksamhetschef
Läkemedelscentrum och ordförande i
Läkemedelskommittén Region Örebro län

Adress

Läkemedelskommittén
Läkemedelscentrum
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Telefon

019 602 06 07

Webb

www.regionorebrolan.se/lakemedel



Region Örebro län