

Rapport om

Läkemedel

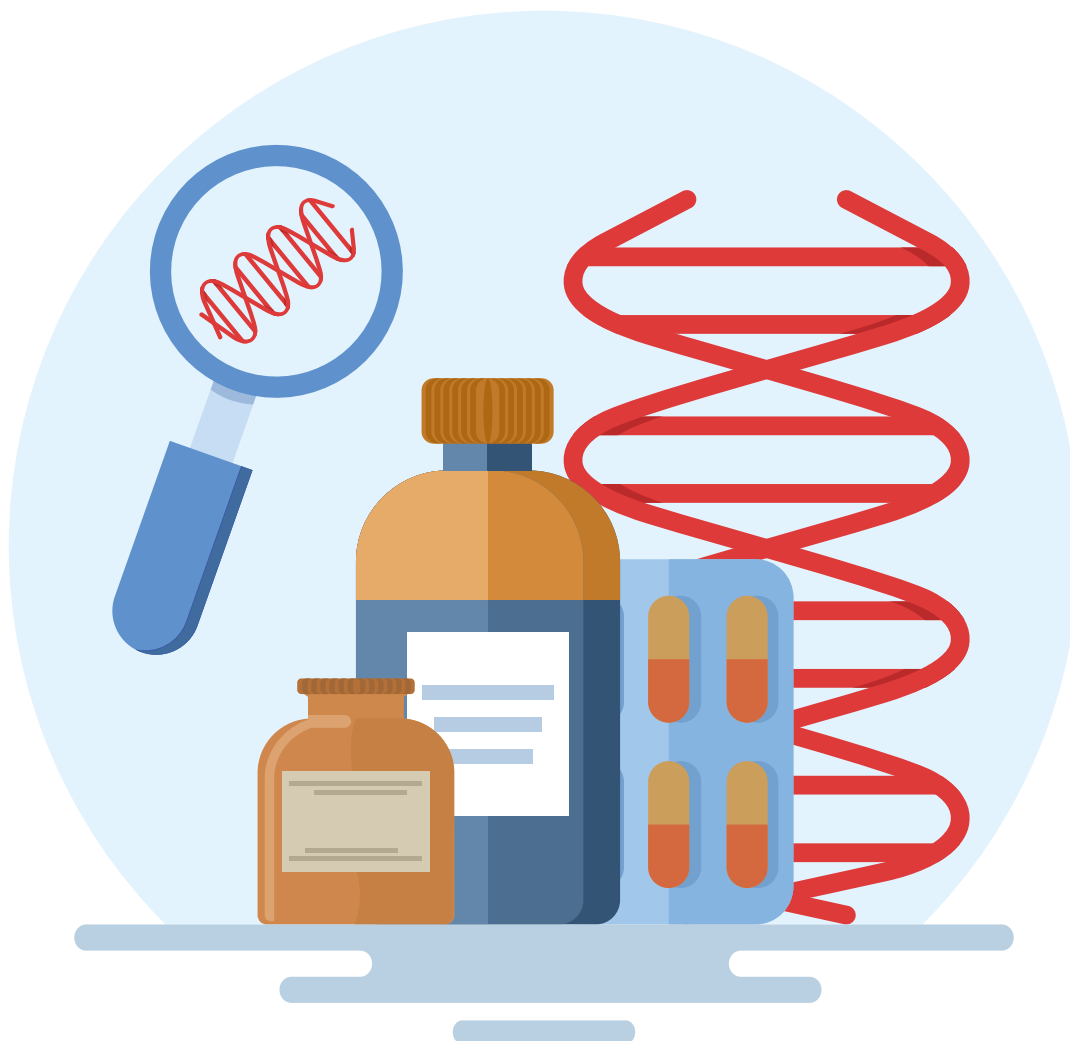
LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

Nr 249 december 2024

Vad har avdelningen för farmakogenetik med antikens Grekland att göra?

Sid 34–35





Vad har avdelningen för farmakogenetik med antikens Grekland att göra?

Text: Hugo Nilsson, Apotekare, Läkemedelscentrum, Anna Green, Biträdande sjukhusgenetiker, Klinisk genetik

Redan de gamla grekerna, i det här fallet Pythagoras, observerade år 510 f.v.t. att olika människor kan reagera olika på att äta samma sak. I det här fallet handlade det om att vissa människor drabbades av hemolytisk anemi genom att äta bondbönor, något som långt senare skulle visa sig bero på en ärftlig brist på enzymet glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD). Det fanns alltså en farmakogenetisk förklaring till att vissa människor blev sjuka av att äta bondbönor.

Brist på G6PD har långt senare också visat sig kunna leda till hemolytisk anemi vid behandling med malarialäkemedlet primaquine. Själva begreppet farmakogenetik myntades av Friedrich Vogel som 1959 observerade att farmakokinetiken av den smärtstillande substansen fenazon var mycket mer likartad hos enäggstvillingar än hos tvåäggstvillingar [1].

Inom modern farmakogenetik använder man sig av så kallad genotypning som analysmetod, vilket innebär att man kartlägger vissa

förutbestämda positioner i genomet. Genotypning med avseende på läkemedelsmetabolism innebär att man kartlägger DNA-sekvenserna i vissa utvalda delar av genomet som kodar för läkemedelsmetaboliserande enzym. På så sätt kan man få en bild av vilka individer som är genetiskt predisponerade att få en avvikande läkemedelsmetabolism. Genom detta får man möjlighet att individanpassa läkemedelsbehandlingen utifrån genetiska variationer mellan olika individer. Tanken är alltså att

man genom kartläggning av vissa förutbestämda gensekvenser ska kunna förutse vilka människor som kommer bli sjuka av normala doser läkemedel [2].

I en studie publicerad 2023 som omfattade cirka 7000 patienter i sju europeiska länder undersökte man den kliniska nyttan med genotypning. Då kunde forskarna konstatera att genotypning ledde till att frekvensen av rapporterade biverkningar minskade med 30 %, vilket pekar på att genotypning kan ge stora vinster i form av minskat mänskligt lidande såväl som hälsoekonomiska vinster [3].

I de fall där läkemedel metaboliseras via olika vägar har dock genotypning visat sig ha en begränsad klinisk nytta, eftersom nedsatt metabolism via en väg då kompenseras genom ökad metabolism via en alternativ väg. Då kan man inte hitta ett klart samband mellan en viss genuppsättning och förmågan att metabolisera läkemedel [4].

Medicinhistorisk återblick

I början av 1950-talet behandlades akut barnleukemi enbart med methotrexate och steroider. Förväntad livslängd efter diagnos var ungefär 3 - 4 månader och bara 30 % av de drabbade överlevde i ett år efter diagnos. Det fanns sedan tidigare en teori om att nukleinsyraantagonister skulle kunna blockera celldelningen och därmed hämma tillväxten av snabbdelande celler (som cancerceller), vilket fick forskaren Gertrude Elion och hennes kollegor att ta fram DNA-blockerande antipuriner som i djurförsök visade sig vara effektiva mot tumörer och leukemi. De efterföljande kliniska prövningarna visade att överlevnaden hos patienterna hade ökat till i genomsnitt 12 månader och en del barn blev till och med helt botade. 1953 blev 6-merkaptopurin godkänd som läkemedel av FDA, två år efter att den hade syntetiserats för första gången [5]. I Sverige såljs den idag under namnet Puri-nethol [6]. För att sätta den här upptäckten i ett perspektiv blev alltså 6-merkaptopurin godkänd som läkemedel samma år som Watson och Crick publicerade sin artikel om DNA-molekylens struktur [7]. Kunskapen kring nukleinsyror och deras omsättning var med andra ord minst sagt begränsad. Elion tilldelades Nobelpriset i medicin år 1988 för sina upptäckter [5] och tiopuriner (azatioprin, merkaptopurin, 6-tioguanin) används än idag inom ett flertal behandlingsområden, främst inflammatoriska tarmsjukdomar och barnleukemi.

Nutid och framtid

Idag vet man att tiopurinernas medicinska effekt beror på att de metaboliseras av en rad olika enzym, och att denna process leder till felaktiga "byggstenar" i DNA-syntesen, vilket i sin tur leder till att celler med många celldelningar får en försämrad celldelning och dör. Både cancerceller och immunceller vid pågående inflammation är celler som har en snabb celldelning och påverkas genom det av tiopurinernas metaboliter. Förhöjda koncentrationer av tiopurinmetaboliter leder dock till alltför höga koncentrationer av felaktiga DNA-byggstenar. Detta i sin tur leder till att även andra celler, bl.a. blodceller i benmärgen, påverkas med risk för att allvarliga biverkningar som benmärgssuppression uppstår.

Ett enzym med namnet TPMT, tio-

purin-S-metyltransferas, deaktiverar ett försteg till dessa felaktiga byggstenar. TPMT hjälper alltså till att hålla mängden felaktiga byggstenar i schack [8] så att inte "fel" sorts celler ska få felaktiga byggstenar inbyggda i sitt DNA. Polymorfismen hos TPMT-enzymet innebär att 10–15 % av den västerländska befolkningen har en aktiv och en inaktiv allel i sin genuppsättning, vilket är förknippat med ett mindre aktivt TPMT-enzym. 0,5 % av befolkningen har två inaktiva alleler vilket oftast leder till total avsaknad av enzymaktivitet [4]. Vid en låg metabol förmåga hos TPMT kan vanliga doser av tiopuriner därför leda till förhöjda mängder tiopurinmetaboliter och höga koncentrationer av felaktiga DNA-byggstenar och därmed en högre risk för benmärgssuppression [8].

Tillsammans har dock dessa analysmetoder visat sig vara effektiva när det gäller att identifiera individer med nedsatt förmåga att metabolisera tiopurinläkemedel.

Därmed återkommer vi till den kliniska nyttan med genotypning av läkemedelsmetaboliserande enzym. Studier har nämligen visat att det finns en stor klinisk nytta med genotypning av just TPMT-enzymet. I en studie publicerad 2020 som omfattade ungefär 12 000 patienter kartlade man aktiviteten hos TPMT och kunde då visa att genuppsättningen matchade enzymaktiviteten i 94,5 % av fallen, det vill

kan påverkas av yttre faktorer som till exempel blodtransfusioner eller olika läkemedel. Tillsammans har dock dessa analysmetoder visat sig vara effektiva när det gäller att identifiera individer med nedsatt förmåga att metabolisera tiopurinläkemedel.

TPMT-tester är ingen ny företeelse som sådan och aktiviteten hos TPMT-enzymet har testats på Linköpings universitet sedan år 2000 [4].

Även Region Örebro län genomför farmakogenetiska tester där testerna för TPMT-aktivitet har kommit igång under hösten 2024. Grovt förenklat kan man säga att testerna i Örebro innebär att man testar en större del av genom än vad man hittills har gjort i Linköping, vilket i sin tur innebär att man kommer att kunna hitta nya varianter av TPMT-enzymet. Man kommer dock inte bara att testa för olika varianter av TPMT-enzym utan även för alla varianter av läkemedelsmetaboliserande enzym där det finns en internationell riktlinje. Dessa riktlinjer anger hur genetiska avvikelser för läkemedelsmetaboliserande enzym ska hanteras medicinskt och de utfärdas av internationella konsortier som t.ex. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®), vilket utgörs av experter i farmakogenetik från olika länder. För att CPIC ska utfärda en riktlinje kring en viss genetisk avvikelse krävs en viss evidensnivå, det vill säga tillräckligt mycket bevis för att det finns ett samband mellan en viss genuppsättning och en viss enzymaktivitet. Resultaten av de prover som utförs i Örebro visar alltså om patienten har några kända genetiska avvikelser när det gäller läkemedelsmetabolism och om det finns någon medicinsk rekommendation knuten till dessa avvikelser [10]. För patienter med ovanliga genetiska avvikelser kommer den här typen av kunskap i vissa fall att vara helt livsavgörande då det finns fall där patienter har avlidit till följd av medicinering med normala doser tiopuriner [4]. De farmakogenetiska testerna i Örebro kommer därför bidra med en viktig pusselbit till dessa patienters läkemedelsbehandling [10].

Referenslista till artikeln finns på

<https://vardgivare.regionorebrolan.se/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/lakemedel/publikationer/rapport-om-lakemedel/>



säga att enzymaktiviteten i mer än nio fall av tio var den förväntade utifrån resultatet av genotypningen. Om man sedan kompletterar genotypningen med så kallad fenotypning, som i detta fall innebär att man mäter enzymaktiviteten i blodprov från patienten, har man en träffsäker metod för att avgöra patientens enzymaktivitet. Därmed kan patientens läkemedelsbehandling individanpassas [9]. Anledningen till att man behöver använda två analysmetoder är för att ingen av metoderna är 100 % träffsäker. Genotypning kan i vissa fall ge ett missvisande resultat bland annat eftersom avvikelser i enzymaktivitet kan härstamma från en annan gensekvens än just de specifika gensekvenser man undersöker. Fenotypning kan ge ett missvisande resultat eftersom enzymaktiviteten i blodet inte bara beror på patientens genuppsättning utan också



Svinsköldkörtelextrakt mot hypotyreos – ett exempel på problematisk förskrivning av licensläkemedel

Text: Lars Henning, MD Gynekologisk Onkolog, HTA-enheten Camtö Region Örebro Län

Camtö-rapport vill uppmärksamma förskrivning av svinsköldkörtelextrakt som ett exempel på en problematisk förskrivning av ett licensläkemedel där privata förskrivare förefaller bidra i stor omfattning.

Under sent 1800-tal beskrevs det livsfarliga tillståndet myxödem som uppstår vid uttalad hypotyreos hos människan. Behandling med transplantation och subkutan injektion av animaliskt sköldkörtelextrakt visade en stor förbättring av patienter med myxödem och så småningom kunde mer praktiska orala beredningar av sköldkörtelextrakt från gris och ko framställas.

Sköldkörtelhormonet tyroxin (T₄) isolerades 1914 genom att drygt 3 000 kg sköldkörtelvävnad från gris kokades ner [1]. Klinisk användning av det syntetiska Levotyroxin (TL₄) blev först möjligt efter 1949 då beredningar som kunde tas upp i tarmen togs fram. Trijodtyronin (T₃) upptäcktes 1951 och det syntetiska T₃ Liotyronin (TL₃) blev godkänt av FDA 1956.

Länge var endokrinologer övertygade om att hypotyreos krävde substituering med både

T₄ och T₃ och därför användes främst torkat svinsköldkörtelextrakt (DTE = dessiccated thyroid extract) mot hypotyreos under 50- och 60-talet. Emellertid uppstod problem med överdoseringar på grund av en ofysiologiskt hög halt av T₃ i animaliskt sköldkörtelextrakt. Behandlingen ändrades radikalt när grundforskningen visade att T₄ är ett förhormon och att T₄ omvandlas intracellulärt i de perifera målorganen genom enzymet typ 2 deiodinase (D₂) till det intracellulärt biologiskt aktiva T₃. Sedan 70-talet har därför Levotyroxin varit standardbehandlingen för hypotyreos.

Primär hypotyreos är en folksjukdom främst hos kvinnor och Levothyroxintabletter var på första plats på listan över de mest förskrivna läkemedlen i USA 2017 [2], och på nionde plats i Sverige 2023 [3].

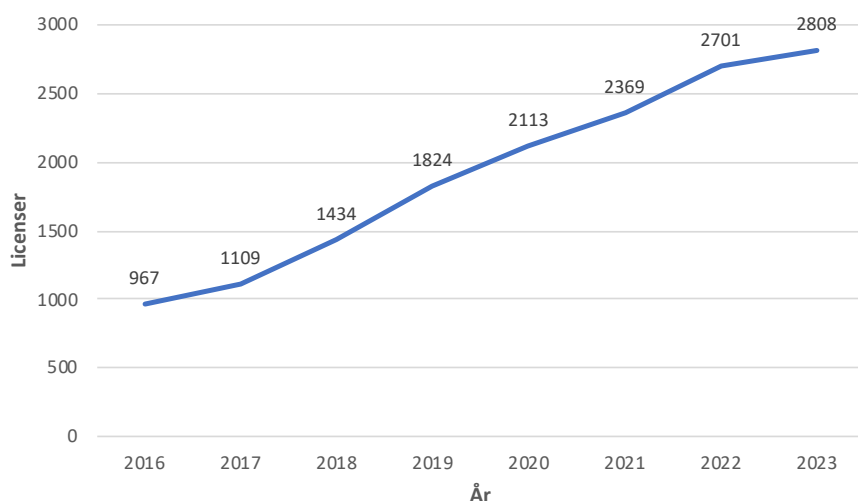
En kartläggning från Socialstyrelsen visade en årlig ökning av patienter med hypotyreos på

8 % under 2006 - 2017, där de flesta behandlades med TL₄ men även TL₃ och DTE ökade [4]. Överbehandling och diagnosen preklinisk hypotyreos har diskuterats som möjliga bidragande orsaker [5].

Antal beviljade licensansökningar för DTE har fortsatt att stiga även efter 2017 (Figur 1 enligt KLAS-databasen). HTA-enheten Camtö, Region Örebro län fick därför i uppdrag att genomföra en systematisk översikt om DTE-behandling vilken publicerades på Camtö:s hemsida september 2023 [6] och också har blivit omnämnd i svensk media [7, 8].

Vid vår genomgång av forskningsresultat påträffades endast två randomiserade studier med DTE [9, 10]. Dessa inkluderade 70 - 75 patienter och hade livskvalité, depression och minne som primära utfallsmått. Ingen av studierna visade bättre effekt av DTE i jämförelse med syntetiskt thyreoideahormon. Vid genom-

Beviljade DTE-licenser, Riket 2016-2023



Figur 1 Antal beviljade DTE-licensansökningar 2021 - 2023 enligt TLV efter förfrågan från Camtö

läsning av den medicinska litteraturen var det slående att dessa två negativa randomiserade studier ofta kommunicerades genom att antyda positiva effekter i en subgruppsanalys, vilket vi har argumenterat för inte håller måttet. Ett överraskande fynd var att det inte finns några högkvalitativa observationsstudier och att det därmed saknas kunskap om biverkningar både på kort och lång sikt. En dansk systematisk översikt har bekräftat detta [11].

Företaget Allergan registrerade i oktober 2019 en dubbelblindad, randomiserad studie med 284 patienter för att jämföra det mest frekventa DTE-preparatet Armour Thyroid® med Levotyroxin. Primärt utfallsmått var TSH-värde inom normalområdet efter 7 månaders behandling. Resultat registrerades på plattformen clinicaltrials.gov i juni 2024 där det angavs att studien var slutförd redan i juni 2021. Studien har ännu inte publicerat

några resultat i en medicinsk tidskrift.

Camtö:s kartläggning av DTE-förskrivning- en visade att storstadsregionerna hade flest beviljade licensansökningar under 2016 - 2021 med drygt 48 % av licensansökningarna i Region Stockholm, följt av drygt 17 % i Västra Götaland och 8 % i Skåne. Förskrivningen förekom främst i åldersgruppen 45 - 64 år. En anmärkningsvärt hög förskrivning på 4 % noterades för Värmland (Figur 2 justerat för befolkningsstorlek).

Kostnaderna för DTE-förskrivning ökade från 9,4 mkr år 2017 till 37,5 mkr år 2021. Total kostnad år 2017 - 2021 var 107,5 mkr.

Några regioner delade mer detaljerade data vilket tillät mer avancerade analyser. Uppsala, Västra Götaland, Östergötland, Halland, Örebro, Jönköping och Västernorrland hade en utomlänsförskrivning som år 2021 motsvarade 34 - 94 % av kostnaderna medan Stockholm,

som den mest betydande förskrivaren, hade en utomlänsförskrivning på endast 9 %. I Stockholm stod 2021 privata förskrivare för 92 % av förmånskostnaden medan motsvarande var 94 % i Örebro och 73 % i Jönköping.

Hur ser framtiden ut för DTE? Det vanligaste DTE-läkemedlet Armour Thyroid® ägs av AbbVie, som köpte Allergan år 2020 för 63 miljarder US-dollar. Det yttras stor oro bland amerikanska patientföreningar att företaget skulle kunna öka priset för Armour Thyroid® liknande med AbbVie's storsäljare Humira® för reumatiska sjukdomar [12]. Enligt uppgifter från TLV har det genomsnittliga läkemedelspriset för DTE-preparat i olika styrkor ökat i Sverige med 84 % mellan 2015 - 2021 [6].

Kostnader för DTE ingick under åren 2017 - 2021 till 91 % i förmånssystemet. Licensförskrivning kan således tolkas som en möjlighet för läkemedelsbolag att kunna sälja läkemedel på skattebetalarnas bekostnad utan godkännande av TLV och utan krav på att ta fram tillräcklig högkvalitativ evidens.

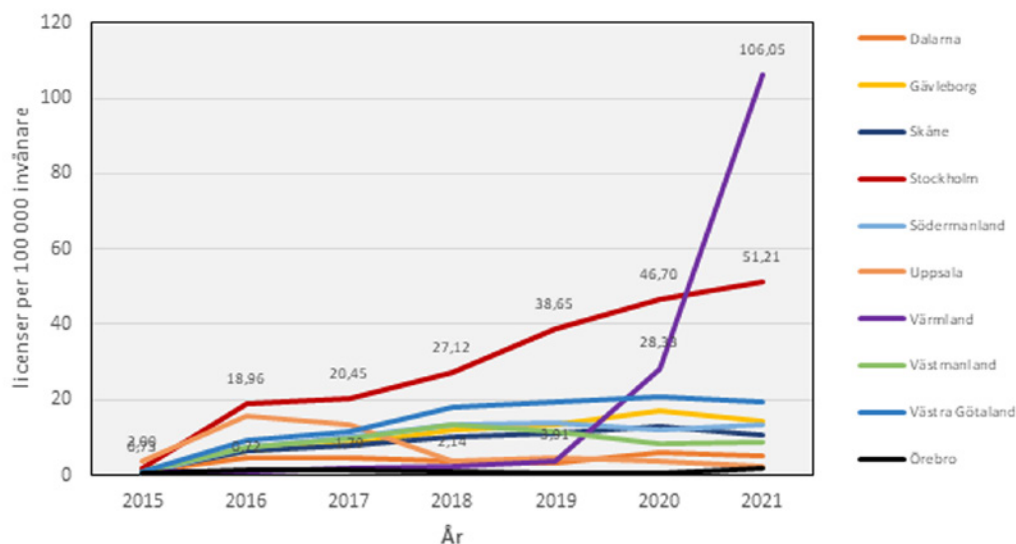
Den ovan nämnda kostnaden kan förefalla låg i jämförelse med den totala kostnaden för läkemedelsbehandlingar inom förmånen [13]. Opinionsbildning sker dock i allt högre grad genom sociala medier och vi ser en ökad efterfrågan på flera läkemedel där nyttan inte är vetenskapligt underbyggd [14].

Ett nationellt vårdprogram för hypotyreos är efterlängtat sedan flera år tillbaka och en genomgång av evidensen med hjälp av systematiska översikter är då av stort värde.

Förkortning: DTE (desiccated thyroid extract) = svinsköldkörtelextrakt

Referenslista till artikeln finns på <https://vardgivare.regionorebrolan.se/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/lakemedel/publikationer/rapport-om-lakemedel/>

Antalet licenser per 100 000 invånare - Stockholm, Skåne, Västra Götaland och Sjukvårdsregion Mellansverige 2015-2021



Figur 2 Data för 2015 gäller enbart oktober till december 2015

Mellansvenskt läkemedelsforum

Uppsala 12 - 13 februari 2025

Gemensamma utbildningsdagar för läkare.

Korta föredrag som utifrån aktuell evidensbaserad kunskap besvarar kritiska frågor av praktiskt värde för vården. Vi belyser och diskuterar hur och när läkemedel bör användas på ett rationellt sätt.

Målet är bättre beslutsunderlag vid förskrivning. Läkemedelsforum arrangeras av läkemedelskommittéerna i Region Dalarna Region Värmland Region Gävleborg Region Västmanland Region Sörmland Region Örebro län Region Uppsala

För mer information och anmälan: www.regionorebrolan.se/lakemedelsforum

Program

Onsdagen den 12 februari

Moderatorer Sofie Näslund och Michael Andresen

09:15-10:00 Registrering och fika

10:00-10:15 Välkommen och introduktion

Torbjörn Linde, Sofie Näslund och Michael Andresen

10:15-11:15 Kloka kliniker och kloka kliniska val

David Gyll, specialist i allmänmedicin, Bältinge Vårdcentral, Region Uppsala

Rolf Ahlén, läkare och docent medicinsk humaniora, Camtö, Örebro, USÖ, Region Örebro län

11:15-12:00 Nya rekommendationer för borreli och tonsillit

– information från Strama

Cecilia Eich, specialist i allmänmedicin och Gunilla Stridh Ekman, apotekare, båda Strama, Region Uppsala

12:00-13:00 Lunch

13:00-13:45 Anemiutredning och kloka val i vardagen

Janaki Brolin, specialist i hematologi och internmedicin, Centralsjukhuset, Karlstad, Region Värmland

13:45-15:00 Säkra och rekommenderade läkemedel för barn

Fredrik Cederblad, barnläkare och barnallergolog, Uppsala Barncentrum och vårdcentral, Region Uppsala

Per Nydert, apotekare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Region Stockholm

15:00-15:30 Fika

15:30-17:00 Läkemedelsbehandling av obesitas hos barn och vuxna

Niclas Abrahamsson, med. dr, överläkare, endokrinolog, endokrinsektionen, Akademiska sjukhuset, Region Uppsala

Anders Forslund, docent, överläkare, barnläkare, barnkliniken, Akademiska sjukhuset, Region Uppsala

18:30 Middag

Torsdagen den 13 februari

Moderatorer Sofie Näslund och Michael Andresen

08:00-08:05 Introduktion

Sofie Näslund och Michael Andresen

08:05-09:00 Kognitiva sjukdomar/demenssjukdomar – uppdatering kring handläggning

Sibylle Mayer Standar, geriatriker, överläkare Minnesmottagning, Geriatrik Gävle/Hudiksvall, Region Gävleborg

09:05-10:00 Behandling vid depression, nedtrappning, utsättning och biverkningar

Johan Hellström, med. dr, öl, specialist i allmänpsykiatri, Regionsjukhuset Karsudden, Region Sörmland

10:00-10:30 Fika

10:30-11:30 Läkemedel i livets slut

Stina Johansson, med. dr, specialist i palliativ medicin, kardiologi och internmedicin, Mobilt närvårdsteam, Region Uppsala

11:30-12:30 SLE - en utmaning för både allmänläkare och sjukhusspecialister

Lars Rönnblom, seniorprofessor i reumatologi, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

12:30-13:30 Lunch

13:30-14:15 Läkemedelsbiverkningar i huden

Maria Palmetun Ekbäck, med. dr, hudläkare, Läkemedelscentrum USÖ, Region Örebro län

14:15-15:00 Åh nej, patienten har klåda!

Robert Holik, hudläkare, Centralsjukhuset, Karlstad, Region Värmland

15:00-15:30 Gemensam frågestund för båda hudföreläsningarna

15:30-15:45 Avslutning



CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

Kaptopril och prostatacancer

FRÅGA

- Finns det evidens för att kaptopril kan minska risken för prostatacancer (alternativt förhindra progress)?

Frågan gäller en man i 75-årsåldern med prostatahyperplasi som önskar behandling med kaptopril för att minska risken att drabbas av prostatacancer.

Frågeställaren ska ha hittat en artikel som påvisat en stor riskreduktion vid behandling med kaptopril och undrar nu hur evidensläget ser ut och om det finns några rekommendationer från ex. Läkemedelsverket.

SVAR

Bakgrund

Kaptopril är en ACE-hämmare med indikation för behandling av hypertoni, kronisk hjärtsvikt, asymtomatisk vänsterkammardysfunktion efter hjärtinfarkt samt diabetesnefropati [1].

Vid litteratursökning i PubMed hittas några olika typer av studier på kaptopril och prostatacancer.

I en in-vitrostudie från 2019 uppvisade kaptopril cytotoxicitet för prostatacancer celler och förmåga att hämma proliferation och migration av dessa celler. I prostatacancer cellerna såg man även en uppreglering av p53-genen (en tumorsuppressorgen) när de exponerades för kaptopril. [2]

I en nested case-control-studie från 2004 undersökte man sambandet mellan risk för prostatacancer och användning av antihypertensiva läkemedel (däribland kaptopril). I studien använde man data från "the General Practice Research Database" i Storbritannien. Studieperioden var drygt fyra år och studiekohorten omfattade 243 331 män

(50-79 år). Från denna kohort identifierades 1013 män som fått diagnosen prostatacancer under studieperioden. Dessa ingick sedan i "case-control"-analysen och matchades med 10 000 kontroller från studiekohorten.

I studien fann man inget samband mellan risk för prostatacancer och användning av olika grupper av antihypertensiva läkemedel (diuretika, betablockerare, ACE-hämmare, kalciumantagonister, alfablockerare och centrala antagonist).

I studien undersökte man också sambandet mellan risk för prostatacancer och pågående användning av de mest frekvent förskrivna enskilda antihypertensiva läkemedlen. Man fann då att kaptopril var associerat med 30 % minskad sannolikhet för prostatacancer (odds ratio (OR) 0,7). Värt att notera här är dock att det 95 %-iga konfidensintervallet (KI) var 0,4-1,2 (vilket betyder att resultaten inte är signifikanta).

Vid subgruppsanalyser fann man en signifikant lägre sannolikhet för prostatacancer då indikationen för kaptopril var ischemisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt (OR 0,3; 95 % KI 0,1-0,9), men ej då indikationen var hypertoni (OR 0,9; 95 % KI 0,5-1,7). Enligt artikelförfattarna var det i gruppen som behandlades med kaptopril p.g.a. ischemisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt vanligare att man haft behandlingen under längre tid (> 2 år) och att man behandlats med högre dos (> 50 mg/dygn) än i gruppen som behandlades med kaptopril p.g.a. hypertoni. [3]

Man ska vara medveten om att även om man i denna studie funnit en signifikant association mellan användning av kaptopril på indikation hjärtsvikt och risk för prostatacancer är det inte säkert att ett orsakssamband finns.

I en svensk kontrollerad enkelcenter-studie från 2009 undersökte man om behandling med kaptopril postoperativt kunde minska risken för biokemiskt återfall hos patienter som genomgått radikal prostatektomi. Under perioden augusti 2002 till december 2005 genomgick 99 patienter med nydiagnostiserad kliniskt lokaliserad prostatacancer radikal prostatektomi. Alla patienter opererades av samma kirurg. 62 av dessa patienter inkluderas i studien (patienter med ex. diabetes mellitus, hjärtsvikt eller behandlingskrävande hypertoni exkluderades). Patienterna delades in i två grupper utifrån födelsedatum. Deltagarna i interventionsgruppen (n=32) fick kaptopril 12,5 mg x 2 postoperativt och fick fortsätta med detta under studieperioden. Övriga deltagare (n=30) ingick i en kontrollgrupp som inte fick kaptopril.

Det primära utfallsmåttet i studien var biokemiskt återfall och definierades som ihållande förhöjt eller stigande PSA på > 0,1 µg/l uppmätt vid minst två tillfällen. Medeluppföljningstiden var 29 månader. Medianåldern vid ingreppet var 61 (48 - 73) år i kaptopril-gruppen och 65 (56 - 73) år i kontroll-gruppen. PSA-värden (median) preoperativt var 7,7 µg/l i kaptopril-gruppen och 7,2 µg/l i kontroll-gruppen. Inga signifikanta skillnader i malignitetsgradering (Gleason score) och tumörutbredning (T-stadium) sågs mellan grupperna.

Incidens av biokemiskt återfall var signifikant lägre i kaptopril-gruppen (3 av 32) än i kontroll-gruppen (10 av 30) under studieperioden (p=0,034). Artikelförfattarna poängterar själva att studien var liten och att en större randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie behövs. [4]

Forts. nästa sida

I en systematisk översikt från 2024 undersökte man kalciumantagonisters och renin-angiotensin (RAS)-hämmares inverkan på risk och prognos för prostatacancer. 18 studier inkluderades i den systematiska översikten; nio av dessa undersökte samband mellan risk/prognos för prostatacancer och behandling med ACE-hämmare. Alla studierna var retrospektiva; fem var kohort-studier och fyra var case-control-studier. Sju av studierna rapporterade bättre prognos (en studie), minskad risk (två studier) eller ingen associerad risk (fyra studier) för prostatacancer vid behandling med ACE-hämmare. En av de studier som rapporterade en minskad risk för prostatacancer var studien från 2004 beskriven ovan; detta var också den enda studien i den systematiska översikten som specifikt hade undersökt kaptopril. Två av studierna rapporterade en något ökad risk för prostatacancer. [5]

SAMMANFATTNING

Det finns ganska skralt med evidens för att kaptopril skulle kunna minska risken för prostatacancer (alternativt förhindra progress). Några rekommendationer avseende behandling med kaptopril i syfte att minska risken för prostatacancer hittas ej.

Avseende samband mellan behandling med ACE-hämmare och risk/prognos för prostatacancer fann man i en ny systematisk översikt observationella studier med motstridiga resultat, där en majoritet av de inkluderade studierna rapporterade bättre prognos, samt antingen minskad eller ingen associerad risk för prostatacancer vid behandling med ACE-hämmare.

Referenslista till artikeln finns på <https://vardgivare.regionorebrolan.se/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/lakemedel/publikationer/rapport-om-lakemedel/>

INNEHÅLL

SID 34-35

Vad har avdelningen för farmakogenetik med antikens Grekland att göra?

SID 36-37

Svinsköldkörtelextrakt mot hypotyreoos – ett exempel på problematisk förskrivning av licensläkemedel

SID 38

Mellansvenskt läkemedelsforum
Uppsala 12-13 februari 2025

SID 39-40

CLINT - centrum för
läkemedelsinformation i T-län

**Nästa nummer av Rapport om
Läkemedel kommer i februari 2025.**

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

God Jul och Gott Nytt År!



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