

Information från Läkemedelsverket

Årgång 25 • nummer 5 • oktober 2014

sid 20 **Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation**

Prevalensen av både fetma och typ 2-diabetes är hög i befolkningen och ny kunskap om behandling av diabetes, lipidrubbningar och hypertoni har tillkommit. Rekommendationen fokuserar på primärprevention och hur insjuknande eller död i hjärt-kärlsjukdom kan fördröjas. Rekommendationen publicerades på Läkemedelsverkets webbplats i juni.

sid 4 **Webbpublicerat kunskapsunderlag om läkemedelsbehandling av hepatit C**

Möjligheterna att behandla kronisk hepatit C-virusinfektion har förbättrats, med de läkemedel som godkännts de senaste åren. Huvudbudskapet i kunskapsunderlaget är att behandling ska ges vid rätt tidpunkt för att i möjligaste mån undvika svåra komplikationer av infektionen. Kunskapsunderlaget publicerades på Läkemedelsverkets webbplats i juli.

sid 4 **Gör biverkningsrapporter någon nytta?**

En aktiv biverkningsrapportering är mycket viktig för att tydliggöra ett läkemedels riskprofil. Spontanrapportering går inte att ersätta med andra metoder och är ett bra och effektivt sätt att öka patientsäkerheten. Enskilda läkares reaktion på misstänkta biverkningar har i vissa fall bidragit till att läkemedel dragits tillbaka från marknaden.

sid 7 **Internet en allt vanligare källa till information om läkemedel**

Människor söker i högre grad information om läkemedel på internet och alltmer av handeln med läkemedel flyttar till nättjänster. En fara med detta är att fler personer riskerar att stöta på felaktig information och förfälskade läkemedel. Allmänhetens kunskap om hälsoriskerna som läkemedelsköp via internet medför behöver bli större.

sid 73 **Läkemedelsmonografier**

AUBAGIO (teriflunomid)
Bexsero (vaccin mot meningokockinfektion grupp B [rDNA, komponent, adsorberat])
Mirvaso (brimonidin)
Ritalin (metylfenidathydroklorid) – ny indikation
Xolair (omalizumab) – ny indikation

sid 89 **TLV informerar**



LÄKEMEDELVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific • standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics

Ett önskejobb med många utmaningar

Catarina Andersson Forsman ny generaldirektör på Läkemedelsverket

Fotograf: Fredrik Persson.



Catarina Andersson Forsman är sedan den 1 oktober generaldirektör på Läkemedelsverket.

Att bli utsedd till generaldirektör för Läkemedelsverket är så nära jag kan komma ett önskejobb. Jag känner stor glädje och stolthet över att få det här uppdraget. Läkemedelsverket har en central roll i arbetet att trygga svensk folk- och djurhälsa, en roll som blir allt mer efterfrågad av allmänheten, professionen, expertorgan, media och från våra uppdragsgivare regering och riksdag. Samtidigt har vi en ledande roll internationellt. Det är ansvarsfullt och positivt att vi är efterfrågade men det innebär också nya utmaningar för oss som arbetar på myndigheten.

Vi behöver arbeta med vår effektivitet och prioritera vårt uppdrag. Samtidigt som jag ser att våra pågående uppdrag ska fullföljas som till exempel Nationella läkemedelsstrategin, hur vi förbättrar kunskapsöverföring, jämlik vård och tidigare tillgång till läkemedel samt hur vi hanterar bristsituationer. Externt behöver vi arbeta med våra relationer i vår omvärld och se till att dessa fördjupas.

Jag kommer under den närmaste tiden att sätta mig in i myndighetens arbete och framför allt lära känna dess ledarskap och medarbetare. Jag har ännu ingen färdig plan för framtiden men jag kan redan nu lova att det inte blir någon revolution. Mer en evolution.

Nu lite om mig själv och lite om min bakgrund. Jag är läkare, disputerade vid Karolinska institutet, har gjort postdoc på NIH-NCI. Jag har varit facklig aktiv i SYLF och vice ordförande i Sveriges läkarförbund. Jag har tidigare bland annat arbetat som verkställande direktör för Sveriges läkarförbund och som direktör på Tillsynsavdelningen på Socialstyrelsen. Nu senast kommer jag från Stockholms läns landsting där jag hade tjänsten som hälso- och sjukvårdsdirektör och biträdande landstingsdirektör.

Höstens första nummer av Information från Läkemedelsverket innehåller bland annat en artikel om att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom samt en artikel om att allt fler svenskar söker information om läkemedel på nätet. Vet ni att de flesta sökningar på nätet görs på smärtstillande läkemedel? Den 26 augusti bjöd Läkemedelsverket, i samarbete med Barnläkarföreningen BLE, in till ett endagsmöte på Arlanda. Syftet var att bilda ett nätverk för att främja klinisk läkemedelsforskning på barn. Om detta och mycket annat kan du läsa i nr 5 av Information från Läkemedelsverket.

Med en önskan om en intressant och informativ läsning.

Vi hörs och syns

Catarina Andersson Forsman



Information från Läkemedelsverket
Box 26, 751 03 Uppsala
Telefon 018-17 46 00
Telefax 018-54 85 66
E-post: tidningsredaktionen@mpa.se

Har du ändrat adress?

Vill du ha tidningen till en ny adress ber vi dig skicka både din nya och gamla adress till oss via e-post eller brev.

Ansvarig utgivare: Catarina Andersson Forsman

Redaktion: Kristina Bergström, Christina Hambn, Ulrika Jonsson, Sophia Persson Käll och Pernilla Örtqvist.

Ytterligare exemplar kan rekvideras från:
Medicinsk information

ISSN 1101-7104

Tryck: Taberg Media AB, 2014

Innehåll

Nyheter och rapporter

Webbpublicerat: Kunskapsunderlag om hepatit C-behandling	4
Varför ska jag biverkningsrapportera?	4
Allt fler söker information om läkemedel på nätet	7
Nya föreskrifter för nationella medicinska informationssystem	8
Fortsatt utveckling av webbversionen av Läkemedelsboken – ännu snabbare, nya appar och öppna webbtjänster	9
Veterinärmedicinska läkemedel – hur kan de påverka människa och miljö?	11
Myndighetssamverkan om psykisk ohälsa	13
Nytt IT-stöd för licensansökningar försenat	14
Försiktighet rekommenderas vid användning av klorhexidinlösningar för hudinfektion hos prematura barn	14
Barn och läkemedel – samlad information på Läkemedelsverkets webbplats	15
SwedPedMed – ett nytt nätverk som ska främja klinisk läkemedelsforskning på barn	16
Försäljning av paracetamol i tablettform tillåts endast på apotek	17
Levonorgestrel och ulipristal lämpliga akutpreventivmedel för alla kvinnor oavsett kroppsvikt	17
Stöd finns för att paracetamol kan användas under graviditet	18
Fem nya ämnen narkotikaklassade	18

Frågor till Läkemedelsverket

Frågor till Läkemedelsverket	19
------------------------------------	----

Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel

– Behandlingsrekommendation	20
– Bakgrundsdocumentation	34
Omvärldsanalys för kardiovaskulär prevention – nya riktlinjer och metaanalyser	35
Bedömning av kardiovaskulär risk	41
Skattning av risk för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes	46
Lipidsänkande läkemedel i kardiovaskulär prevention ...	49
Läkemedel för att befrämja vikttnedgång	54
Hypertoni	56
Primärpreventiv trombocythämmande behandling	65
Tobaksavvänjning	69

Läkemedelsmonografier

AUBAGIO (teriflunomid)	73
Bexsero (vaccin mot meningokockinfektion grupp B [rDNA, komponent, adsorberat])	78
Mirvaso (brimonidin)	81
Ritalin (metylfenidathydroklorid) – ny indikation	84
Xolair (omalizumab) – ny indikation	87

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket informerar

TLV informerar	89
----------------------	----

Tidigare utgivna nummer

Tidigare utgivna nummer	96
-------------------------------	----



Nyheter och rapporter

Söker du nyheter om bristsituationer, indragningar eller säkerhetsfrågor? På vår webbplats, www.lakemedelsverket.se, publicerar vi löpande information om detta, men även om större utredningar, lagändringar och mycket annat. Här följer artiklar om aktuella frågor vi vill informera om.

Webbpublicerat: Kunskapsunderlag om hepatit C-behandling

Under våren 2014 arbetade Läkemedelsverket i samarbete med Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) fram ett uppdaterat kunskapsunderlag om läkemedelsbehandling av hepatit C-infektion. För att undvika att personer infekterade med hepatit C-virus (HCV) utvecklar levercirros och komplikationer till detta är det viktigt att behandlingen ges vid rätt tidpunkt. Läkemedelskombinationer utan interferon är att föredra.

Utvecklingen av nya läkemedel mot HCV går för närvarande snabbt och sjukvården har uttryckt önskemål om ett aktuellt vetenskapligt kunskapsunderlag att utgå från vid val av behandling. Dokumentet publicerades på vår webbplats www.lakemedelsverket.se i början av juli, men av utrymmesskäl kan vi inte trycka det i detta nummer av tidskriften.

Grundbudskapet i kunskapsunderlaget är att tiden är en viktig faktor för de många HCV-infekterade som väntar på botande behandling, eftersom leversjukdomen stadigt fortskrider. Behandlingen måste anpassas individuellt för att ge optimala förutsättningar för bot av infektionen. Beroende av situation kan det vara olika bråttom att starta behandling för olika patienter, olika läkemedelskombinationer kan vara mer eller mindre lämpliga, och behandlingstiden varierar.

Läkemedel ur gruppen alfa-interferoner har sedan 1990-talet varit basen för behandling av kronisk hepatit C, men med de nya direktverkande antivirala läkemedlen är detta på väg att ändras. Interferonerna verkar genom generell stimulering av immunförsvaret och kan ge många olika biverkningar, varav vissa är allvarliga och ibland även bestående.

Omkring 75 % av de patienter som smittas av HCV utvecklar en kronisk infektion med hepatit, som obehandlad kan leda till levercirros. Det är därför angeläget att hepatit C behandlas innan cirros uppkommit eftersom cirros medför risk för allvarliga komplikationer, till exempel leversvikt och levercancer. Behandlingsmålet är att bli av med HCV-infektionen och därmed förhindra utveckling av bestående leverskada och komplikationer. För HCV-infekterade som redan har cirros minskar risken för leversvikt och levercancer om virusinfektionen botas.

HCV smittar via kroppsvätskor, framförallt blod. I Sverige uppskattas cirka 45 000 personer vara infekterade av HCV. Den globala prevalensen varierar stort mellan olika regioner och länder men är i genomsnitt drygt 2 %. I absoluta tal motsvarar det cirka 170 miljoner människor.

Varför ska jag biverkningsrapportera?

Det antidepressiva läkemedlet nefazodon och antiobesitasläkemedlet rimonabant är två exempel på läkemedel, som efter misstanke om biverkningar och spontana rapporter från läkare om leverskada respektive psykiska biverkningar drogs tillbaka från den svenska marknaden. Enskilda läkares observans och initiala agerande har här varit en viktig faktor för ökad patientsäkerhet. Både nationellt och inom EU har säkerhetsåtgärder kunnat vidtas som följd av biverkningsrapporteringen.

Den kontinuerliga biverkningsrapporteringen från sjukvård och allmänhet återför kunskap till forskrivare, vilket ökar säkerheten i läkemedelsanvändningen för patienterna. Under det halvsekel som den svenska biverkningsrapporter-

ingen till Läkemedelsverket har pågått i organiserad form har cirka 150 000 rapporter registrerats, majoriteten från aktiva landstingsläkare.

Min patient har en misstänkt biverkning – hur rapporterar jag?

På Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se finns det möjlighet att rapportera in biverkningar via en e-tjänst. System för direktrapportering från vårdens elektroniska journalsystem är under uppbyggnad. Att rapportera in i pappersformat är också möjligt, adress och blankett för detta finns på Läkemedelsverkets webbplats.

Det är av stor vikt att det i rapporten framgår *mycket klart*

och tydligt vad misstanken gäller, det vill säga vilket/vilka läkemedel och vilka symtom/fynd det rör sig om.

Jag är inte helt säker på att det verkligen är en biverkning – ska jag ändå rapportera?

Det finns inget krav på att du som läkare eller annan rapportör ska vara säker på att det är läkemedlet som definitivt orsakat den misstänkta biverkningen du rapporterar om. Det finns genom historien ett antal exempel på rapporterade biverkningar där sambandet initialt ansetts svagt eller förefallit osannolikt, men där misstanken senare blivit bekräftad då mer data kommit fram, till exempel då fler liknande rapporter inkommit. Osäkerhet om orsakssamband utgör alltså inget hinder för att rapportera.

Majoriteten av de inkomna rapporterna bedöms enligt en särskild bedömningsalgoritm som beskriver ett ”möjligt” eller ”troligt” samband mellan läkemedlet och den misstänkta biverkningen. Ett samband kan också bedömas som ”osannolikt”. Sambandsbedömningen är dynamisk över tid, där de första rapporterna om en läkemedelsbiverkning till en början kan förefalla ha ett osannolikt samband med läkemedelsbehandlingen. Med ökad kunskap och fler inrapporterade liknande biverkningar kan sådana osannolika samband komma att bedömas som möjliga eller troliga.

Hur är det med sekretessen?

Den elektroniska rapporteringen sker på ett säkert sätt. Rapporten i sig, med personuppgifter om patient och sjukhistoria, är sekretessbelagd enligt samma principer som journaldata inom hälso- och sjukvården. Allmän statistik kring den svenska rapporteringen som helhet är att betrakta som offentlig handling. Både som rapportör och patient kan man begära ut kopia av sin fullständiga rapport ur registret.

”Det är av särskild vikt att rapportera allvarliga och/eller okända biverkningar”

Måste jag rapportera? Vem får, ska och kan rapportera vad?

Svenskt regelverk (Läkemedelsverkets författningssamling LVFS 2012:14, baserad på EU-lagstiftning), som beskriver säkerhetsövervakning av läkemedel, anger att ”den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvård ska rapportera alla misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket”. Det är av särskild vikt att rapportera allvarliga och/eller okända biverkningar. Definitionen av vad som numera ska rapporteras som negativ händelse har utökats till att också omfatta biverkningar som inträffat i samband med felanvändning, medicineringsfel, missbruk, överdos, så kallad *off label*-användning och yrkesexponering.

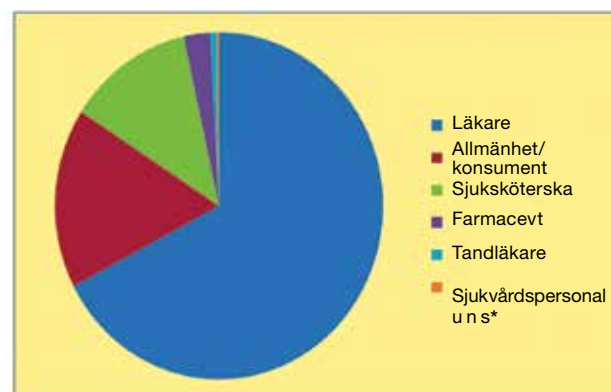
Sjukvårdshuvudmannen är ansvarig för att så sker och i praktiken betyder det att svenska läkare, tandläkare, sjuksköterskor och farmaceuter anställda inom hälso- och sjukvården ska rapportera misstänkta biverkningar. Även vete-

rinärer ska rapportera in misstänkta biverkningar. Farmaceuter inom detaljhandeln rekommenderas att rapportera biverkningar.

Patienter/konsument (inklusive förälder eller annan närstående) har också möjlighet att biverkningsrapportera, både elektroniskt och via pappersblankett. På Läkemedelsverkets webbplats finns en särskild blankett för rapportering av biverkningar hos djur som djurägare kan använda.

Läkaren är den största rapportörsgruppen och står för två tredjedelar av rapporteringen (Figur 1). Sjukvårdens rapporter rör i de flesta fall allvarligare händelser. De är ofta noggrant kliniskt utredda och anger en tydlig diagnos. Patient- eller konsumentrapporterna, som står för knappt en femtedel av rapporterna, kompletterar bilden och bidrar med den individuella upplevelsen. De kan ofta handla om ”vardagligare” biverkningar, som för den enskilde kan vara nog så besvärande och inte sällan leda till att behandlingen kan behöva justeras eller avbrytas. En stor andel av konsumentrapporterna rör redan kända biverkningar.

Figur 1. Olika rapportörsgruppers andel av biverkningsrapporteringen 2013.



* Utan närmare specifikation.

Jag har rapporterat, vad händer sen?

Läkemedelsverket registrerar varje enskild biverkningsrapport som inkommer och bedömer sambandet mellan det inträffade och misstänkt(a) läkemedel. Därefter lagras rapporten i Läkemedelsverkets nationella biverkningsdatabas och läkare granskar och bedömer de nyinkomna rapporterna. De lagrade biverkningsrapporterna i databasen ingår i en ständigt pågående statistisk bearbetning för att detektera och utreda möjliga nya biverkningar som kan behöva någon form av aktiv åtgärd. Åtgärderna varierar; det kan röra sig om alltifrån en ändring i bipacksedeln och produktresumén (som ligger till grund för företagets FASS-text) eller brev till utvalda förskrivare om hantering av nyupptäckta risker, till i mycket sällsynta fall, indragning av preparatet.

Internationellt samarbete

Läkemedelsverket identifierar alla svenska rapporter och tillgängliggör dem internationellt och ömsesidigt mellan läkemedelsmyndigheter och företag enligt gemensamma internationella regelverk. Varje rapport från en svensk rapportör ingår alltså i en ständigt pågående internationell verksamhet för att spåra tidigare okända biverkningar och

vidta säkerhetsåtgärder för att minimera riskerna för framtida patienter.

Rör din rapport minst en *allvarlig* biverkning, det vill säga *de som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård, förlänger sjukhusvård, leder till invalidisering, medför missbildning eller bedöms som övrig allvarlig medicinsk händelse*, överförs den från Läkemedelsverket till den EU-gemensamma databasen Eudra Vigilance. Där finns rapporterna i översiktlig form allmänt tillgängliga på internet (gäller i dagsläget enbart nyare läkemedel) via www.adrreports.eu. Samtliga rapporter insända till Läkemedelsverket överförs också till WHO:s internationella biverkningsdatabas vid det fristående Uppsala Monitoring Centre (UMC). De över hundra medverkande nationella läkemedelsmyndigheterna har nytta av dessa biverkningsdata i sitt nationella säkerhetsarbete, vilket kan vara särskilt betydelsefullt i länder där säkerhetsarbetet ännu är i sin linda.

I de stora internationella databaserna är inflödet av biverkningsrapporter så stort att letandet efter nya möjliga biverkningar att åtgärda, signaldetektionen, kräver statistiska metoder. Metoderna gör det möjligt att upptäcka nya biverkningar månader till år innan de kan identifieras med andra metoder, något som de svenska biverkningsrapporterna alltså bidrar till.

Kan man inte identifiera biverkningarna på annat sätt – via studier?

När en yrkeskvinna/-man rapporterar en klinisk misstanke om en biverkning kan denna väga tungt i spaningen efter nya risker med läkemedel. I allmänhet behöver man ändå underbygga dessa fallbeskrivningar med andra typer av data innan en ny biverkning bekräftas och lämpliga säkerhetsåtgärder vidtas. Ibland utförs större säkerhetsstudier för att säkerställa att nya signaler om biverkningar inte rör sig om till exempel slumpfynd i ett bakgrundsbrus, uppmärksamhet i massmedia eller symtom på behandlad sjukdom. Ofta kan också förnyad värdering av redan känd forskning eller studiedata hjälpa till i bedömningen.

Mer systematisk biverkningsrapportering i Sverige sker i vissa fall via sjukvårdens kvalitetsregister, men dessa täcker bara en del av patienterna.

Forskning pågår nationellt och internationellt för att värdera möjligheter att utföra signalspaning efter biverkningar direkt i sjukvårdens journalsystem. Flera av dessa metoder är ännu i sin linda och kan inte ersätta den beprövade, halvsekelgamla metoden med spontanrapportering – det fungerar fortfarande bäst som initial signalgenerator.

Man kan väl kräva att alla biverkningar är kända innan ett läkemedel godkänns?

Vid godkännandet av ett läkemedel är endast biverkningar som noterats i kliniska prövningar kända. Prövningarna har ofta ett begränsat antal väl selekterade deltagare, bland annat för att svårkontrollerbara faktorer utöver själva läkemedlet ska påverka studieresultatet minimalt. Studierna är därför sällan fullt representativa vad gäller effekt och säkerhet hos de patienter som kommer att behandlas med läkemedlet efter att det kommit ut på marknaden. Kunskapen om sällsynta biverkningar och om säkerhet i undergrupper av patienter kan också vara begränsad.

Krav på uppföljande säkerhetsstudier kan i vissa fall ställas på företag vid godkännandet av läkemedel, men sådana studier kan inte ersätta den typ av information som kommer från den sedan länge väletablerade biverkningsrapporteringen från sjukvård och allmänhet.

En aktiv biverkningsrapportering förblir en hörnsten i att tydliggöra ett läkemedels riskprofil till nytta för nuvarande och framtida läkemedelsanvändare. Rapporteringen ger en möjlighet för hälso- och sjukvårdspersonal och läkemedelskonsumenter att aktivt medverka till en ökad kunskap om våra läkemedel. Rapporterna från Sverige är en del i det numera internationaliserade säkerhetsarbetet och håller generellt sett en god och därmed användbar kvalitet.

”En aktiv biverkningsrapportering förblir en hörnsten i att tydliggöra ett läkemedels riskprofil”

Fortfarande osäker på om du ska biverkningsrapportera?

Systemet med spontan biverkningsrapportering fortsätter att vara ett välfungerande och kostnadseffektivt sätt att upptäcka signaler om möjliga nya biverkningar, till nytta för framtida patienter och forsknare.

Dagens och framtidens läkare och andra rapportörer behöver därför i minst lika stor – och helst större – utsträckning fortsätta att rapportera sina iakttagelser om misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket. Biverkningsrapporteringen kan inte ersättas med andra metoder.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Allt fler söker information om läkemedel på nätet

Läkemedelsverket ser att informationssökning om och handel med läkemedel flyttar från de fysiska apoteken och hälso- och sjukvården till internet. Det i sin tur ökar risken för att konsumenter ska stöta på förfälskade läkemedel. Det enda sättet att försäkra sig om att man köper säkra och kontrollerade läkemedel är att handla från godkända apotek.

En undersökning som Läkemedelsverket gjorde år 2013 visade att det i Sverige görs ungefär 200 000 sökningar per månad efter information om läkemedel på internet. Flest sökningar görs på smärtstillande medel, följt av lugnande medel, antibiotika, sömntabletter och potensmedel.

Vanliga sökområden och sökfraser på nätet

Symtom och självdiagnos är vanliga sökområden på internet. Konsumenterna söker till exempel på fraser som *"köpa läkemedel utan recept"*, *"köpa XXX online"* och *"det svider när jag kissar"*. Sökmotorerna gör informationen lättillgänglig och olika internetforum bidrar till att sprida information om hur man kan köpa läkemedel utan recept på oseriösa webbplatser. Glädjande är att om sökningen handlar om symtom är källan till informationen ofta ungdomsmottagningen på nätet (umo.se) eller 1177 Vårdguiden. Handlar sökningen däremot om *"bästa typ av behandling"* är källan till informationen oftare återförsäljare av läkemedel eller "självutnämnda experter" i olika diskussionsforum på internet.

I dagsläget vet inte Läkemedelsverket hur många av dessa informationssökningar som faktiskt leder till köp av receptbelagda läkemedel utan recept, men vi vet att svenska folket är vana näthandlare och att Tullverket ser mycket läkemedel komma in i Sverige via det svenska postflödet. Den största andelen av Tullverkets beslag är narkotikaklassade läkemedel, framför allt lugnande medel, sömnläkemedel och smärtstillande. Merparten kommer packade i blisterförpackningar utan bipacksedel eller recept, men många kommer också helt omärkta, lösa i påsar.

Oseriösa webbplatser ger sken av att vara tillförlitliga

På oseriösa webbplatser kan konsumenter köpa allt från antibiotika till antidepressiva läkemedel. Försäljningen på webbplatserna sker ofta utan krav på recept, det är vanligt med bilder på läkare och farmaceuter i vita rockar för att skapa trovärdighet och man kan enkelt betala med sitt bankkort eller med välkända betalningssätt som Klarna eller PayPal.

Verkligheten bakom den snygga fasaden kan vara en helt annan. En rapport från *National Association of Boards of Pharmacy* (NABP, en nationell sammanslutning av styrelserna för apotek i USA) 2013 visade att 97 % av 10 642 inter-

netapotek som säljer receptbelagda läkemedel inte uppfyller kraven för att bedriva apoteksverksamhet. Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) är över 50 % av alla läkemedel som säljs via oseriösa webbplatser förfälskade. Konsumenter som beställer från dessa sidor har ingen aning om vad de får hem i brevlådan. Genom analyser vet vi att produkterna till exempel kan innehålla en helt annan aktiv substans eller tre gånger så mycket aktiv substans som anges på förpackningen. Det kan bland annat resultera i oönskade effekter och biverkningar eller en kraftig överdosering för konsumenten.

Leta efter apotekssymbolen vid köp av läkemedel

Läkemedelsverket jobbar ständigt med att sprida information om hur man handlar läkemedel säkert. För att vara säker på att få rätt behandling för sin åkomma ska man uppsöka hälso- och sjukvården för diagnos och sedan hämta ut sina receptbelagda läkemedel från ett godkänt apotek. Ett svenskt godkänt apotek, både ett fysiskt apotek och ett nätapotek, känner man igen genom att det bär den nationella apotekssymbolen (Figur 1).

Figur 1. Den svenska apotekssymbolen.



Apotek med tillstånd av
Läkemedelsverket

Även den Europeiska kommissionen har infört en logotyp som en hjälp för konsumenterna. Den kommer att vara i fullt bruk under andra halvåret 2015. Ytterligare information om logotypen kommer i samband med lanseringen (Figur 2).

Figur 2. Den kommande apotekslogotypen från Europeiska kommissionen.



Logotypen ska finnas på nätapotekets webbplats. Loggan kommer att innehålla flaggan för det EU-land där nätapoteket är etablerat. När man klickar på loggan ska man komma till den nationella tillsynsmyndighetens webbplats. Där hittar man alla de nätapotek och andra nätförsäljare som bedriver laglig försäljning av läkemedel i det landet.

Ha förfalskade läkemedel i tankarna

Tänk på att din patient *kan* ha beställt och använt läkemedel från oseriösa webbplatser. Fråga gärna var patienten har köpt sitt läkemedel om du noterar

- oförklarliga symtom, interaktioner eller biverkningar
- utebliven läkemedelseffekt
- tecken på beroende eller missbruk.

På Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se finns mer information. Läkemedelsverket hoppas att du kan hjälpa oss att sprida kunskap om varför det är viktigt att handla läkemedel säkert från godkända apotek.

Nya föreskrifter för nationella medicinska informationssystem

Läkemedelsverket har tagit fram nya föreskrifter för nationella medicinska informationssystem. Föreskrifterna som började gälla den 1 juli 2014 ger en plattform för dialog mellan Läkemedelsverket, tillverkare, beställare och andra berörda. Det nya regelverket ska skapa säkrare och effektivare funktioner för hur program kravställs, utvecklas, installeras och underhålls. De nya föreskrifterna reglerar program men inte dessas data eller information.

Tillsynen över nationella medicinska informationssystem

För medicinteknik går utvecklingen mycket fort för dataprogram och kommunikation, ICT (*Information and Communication Technology*). Program som kvalificeras som medicintekniska produkter står under Läkemedelsverkets tillsyn.

Några nationellt gemensamma IT-stödssystem, med samma riskbild som medicintekniska produkter, har hittills inte stått under Läkemedelsverkets tillsyn, till exempel Nationell patientöversikt (NPÖ), receptexpeditionssystem, Nationellt ordinationsstöd (NOD) och system för dosläkemedel (Pascal). Nu kommer även dessa program att stå under Läkemedelsverkets tillsyn och kontrolleras enligt det regelverk som gäller för medicintekniska produkter.

De nya föreskrifterna tydliggör, för såväl beställare som tillverkare av dessa program, ansvaret över ett programs alla faser – från kravställan och utveckling till installation och underhåll.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2014 finns på www.lakemedelsverket.se

Fortsatt utveckling av webbversionen av Läkemedelsboken – ännu snabbare, nya appar och öppna webbtjänster

Sedan lanseringen av den 19:e utgåvan av Läkemedelsboken, LB 2014, i december förra året har den nya webbversionen, www.lakemedelsboken.se, utvecklats ytterligare för att den ska vara ännu enklare och snabbare att använda – anpassad till den kliniska vardagen. Nu finns också appar för iOS och Android samt öppna webbtjänster.

Enkel åtkomst av förskrivarinformation i patientsituationen

Webbversionen möjliggör enkel åtkomst av LB:s producent-obundna information om läkemedelsbehandling vid vanliga sjukdomstillstånd. Genom sökfunktionen får man fram träffar dels till relevanta textavsnitt i LB, dels till aktuella läkemedel och deras Fass-texter/produktresuméer (Figur 1).

I Faktaruta 1 redovisas hur man i en patientsituation snabbt kan få fram terapirekommendationer och kan kontrollera till exempel dosering av läkemedel för en indikation.

Ny snabbare server samt appar

I maj fick LB en ny, betydligt kraftfullare och snabbare server. I samband med SFAM:s (Svensk Förening för Allmänmedicin) allmänläkarkongress 14–16 maj i Västerås lanserades appar för iOS (iPhone och iPad) och Android, vilket ger en snabbare navigering av LB på mobila enheter. Appen för iOS fungerar både på iPhone och iPad. Appen för Android är anpassad för olika skärmstorlekar och stödjer som minimum Android version 2.3.3. Apparna är kostnadsfria. Mer information finns på www.lakemedelsboken.se.

Faktaruta 1. Enkel åtkomst av terapirekommendationer och preparatbeskrivningar i LB.

I LB 2014 kan läkare och andra förskrivare snabbt och enkelt nå terapirekommendationer genom LB:s sökfunktion. Gäller det exempelvis en patient med akne skriver man in "akne" i sökfunktionen (Figur 1).

En annan ingångsväg är via innehållsförteckningen för kapitlet Hudsjukdomar där terapirekommendationen om akne liksom andra hudsjukdomars terapirekommendationer ligger allra först. Man får då fram terapirekommendationer som är aktuella och uppdaterade, och i fallet akne med hänsyn till den behandlingsrekommendation som togs fram vid ett expertmöte arrangerat av Läkemedelsverket tillsammans med Folkhälsomyndigheten i januari i år (Figur 2).

För att ytterligare underlätta i patientsituationen finns i terapirekommendationerna, liksom i texten i övrigt, direktlänkar till läkemedlens preparatbeskrivningar (Fass-texter/produktresuméer).

Figur 1. Sökordet akne har skrivits in i LB:s sökfunktion. Sökresultat visas dels som relevanta textavsnitt i LB, dels som aktuella läkemedel och deras Fass-texter/produktresuméer.

Sökresultat

Innehåll

- > Akne**
Hudsjukdomar
Akne, som är den vanligaste hudsjukdomen i tonåren, kan även förekomma i högre ålder. Det är av stor vikt att ta tonåringars hudproblem på allvar. Aknepatienter har en ökad talgproduk...
- 1 Terapirekommendationer – Behandling av akne**
Hudsjukdomar > Akne
Adapalen Bensoylperoxid (receptfri) Adapalen (mindre lokalirriterande) Azelainsyra (något långsammare effekt) Bensoylperoxid + adapalen i kombination Bensoylperoxid + adapalen (förstahandspreparat) B...
- > Behandling**
Hudsjukdomar > Akne
För behandling se Terapirekommendationerna. Se också referens...

Läkemedel

- + Medel mot akne**
Hudpreparat / Medel mot akne
- + Medel mot akne för systemiskt bruk**
Hudpreparat / Medel mot akne / Medel mot akne för systemiskt bruk
- + Medel mot akne för utvärtes bruk**
Hudpreparat / Medel mot akne / Medel mot akne för utvärtes bruk
- + Retinoider mot akne**
Hudpreparat / Medel mot akne / Medel mot akne för systemiskt bruk / Retinoider mot akne
- + Övriga medel mot akne för utvärtes**

Figur 2. Terapirekommendationen för akne i LB med uppdateringar som hänförs till den nya behandlingsrekommendationen om akne som togs fram av Läkemedelsverket tillsammans med Folkhälsomyndigheten i januari i år.

Terapirekommendationer - Behandling av akne	
Svårighetsgrad	Behandling (för preparat och doser, se produktresumé/Fass)
Övervägande komedonakne	• <u>Adapalen</u>
Lindrig papulo-pustulös akne	• <u>Bensoylperoxid</u> (receptfri) • <u>Adapalen</u> (mindre lokalirriterande) • <u>Azelainsyra</u> (något långsammare effekt) • <u>Bensoylperoxid</u> + <u>adapalen</u> i kombination
Medelsvår papulo-pustulös akne	• <u>Bensoylperoxid</u> + <u>adapalen</u> (förstahandspreparat) • <u>Bensoylperoxid</u> + topiskt <u>klindamycin</u> (maximal behandlingstid är 3 månader)
Svår papulo-pustulös akne, djupa pustler (> 5 mm)	Om lokalbehandling inte hjälper: • <u>Tetracyklin</u> eller <u>lymecyklin</u>, alltid i kombination med topikal behandling utan <u>antibiotika</u> (pga resistensrisk max 2 behandlingstillfällen om vardera max 3 månader. Under sen graviditet kan <u>erytromycin</u> övervägas, men bör annars undvikas pga hög resistensrisk). • Vid terapivikt remiss till dermatolog för eventuell insättning av <u>isotretinoin</u>

Förnyelse/uppdatering av kapitel i webbversionen

LB har sedan första utgåvan, LB 1977, förnyats regelbundet, vanligtvis vartannat år. Utvecklingen av läkemedel är emellertid inom vissa områden särskilt dynamisk och detta innebär tätare behov av förnyelse för vissa kapitel för att hålla LB up-to-date. Sökfunktionen och de många hänvisningarna, bland annat mellan texterna i LB:s olika kapitel (närmare 30 000 länkar), har inneburit att endast sparsam förnyelse av enskilda kapitel hittills har skett i LB:s webbversioner. Fokus under utvecklingen av nuvarande betaversion av LB 2014 har därför varit att möjliggöra förnyelse av kapitel, med ambitionen att detta kan ske i den färdiga webbversionen som kommer att lanseras vid Medicinska Riksstämman i december 2014. Uppdatering av fristående avsnitt har emellertid redan nu blivit möjlig, vilket illustreras av terapirekommendationerna för akne i Figur 2.

Öppna webbtjänster

Sedan tidigare finns LB som öppen källkod. I samband med SFAMs kongress lanserades också öppna webbtjänster, API:er (*application programming interface*). En sådan tjänst möjliggör användning av den information som finns tillgänglig på webben. Webbtjänsterna är fria att använda för alla. Tjänsterna kräver dock ett visst programmeringsarbete. Med tjänsterna kan man mycket enklare integrera LB:s innehåll i andra system. Exempelvis kan LB integreras i ett journalsystem, informationen kan användas i interna sökmotorer för intranät och användas som sökmotor för preparat och ATC-rubriker. Som ett exempel på hur LB:s API:er kan användas går det bra att titta på källkoden för apparna. Se vidare på www.lakemedelsboken.se/api.

Kontaktperson

Helena Ramström, redaktör för Läkemedelsboken
helena.ramstrom@mpa.se



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Veterinärmedicinska läkemedel – hur kan de påverka människa och miljö?

Läkemedelsverket har ett delansvar inom området veterinär folkhälsa, som innefattar olika veterinärmedicinska frågor som också berör människors hälsa. För Läkemedelsverkets del innebär det att i samband med godkännande av läkemedel till djur bedöma säkerheten för den person som hanterar läkemedlet (användarsäkerhet) och säkerheten i samband med konsumtion av livsmedel som producerats av djur som behandlats med läkemedel (konsumentssäkerhet). För antibiotika görs en bedömning av riskerna för överföring av resistenta bakterier och/eller resistensmekanismer till människa. Dessutom bedöms säkerheten ur miljösynpunkt. I följande artikel – som är den första av två – beskrivs vad Läkemedelsverkets ansvar inom området konsumentssäkerhet innefattar.

Inledning

I Läkemedelsverkets ansvar för godkännande av läkemedel till djur ingår att säkerställa att den användning som sker i enlighet med godkännandet medför att nyttan för det behandlade djuret överstiger riskerna. Användning av läkemedel till djur innebär dock att även människor och miljö exponeras för aktiva substanser, hjälpämnen och/eller deras nedbrytningsprodukter. Det är Läkemedelsverkets ansvar att i samband med godkännande av ett nytt läkemedel, eller vid förändring av ett tidigare godkännande (att till exempel innefatta ett nytt djurslag eller en ny administreringsväg) säkerställa att sådan exponering inte medför en oacceptabel risk för människans hälsa eller för miljön.

Detta är del ett av två i en artikelserie om veterinärläkemedel och folkhälsa samt Läkemedelsverkets ansvar inom området.

”Användning av läkemedel till djur innebär att även människor och miljö exponeras för aktiva substanser”

Konsumentssäkerhet

Som konsumenter behöver vi känna oss trygga med att livsmedel från djur, till exempel kött, mjölk, ägg och honung, inte innehåller rester av läkemedel i en mängd som skulle kunna utgöra en fara för vår hälsa. Vid godkännande av läkemedel till livsmedelsproducerande djur måste därför säkerheten för konsumenten beaktas. Grundläggande för detta är att fastställa vilka effekter substanserna i läkemedlet har och vid vilka doser de uppkommer. Genom dessa uppgifter kan man fastställa vilka halter av läkemedelsrester i livsmedel som är acceptabla.

För att säkerställa att resthalterna i livsmedel inte överstiger de nivåer som bedömts vara acceptabla är det ibland nödvändigt att ange en karenstid. Karenstiden anger hur lång tid som måste förflyta från det sista behandlingstillfället till dess att livsmedel kan tillvaratas för humankonsumtion. Vid karenstidens utgång finns inga skadliga nivåer av läkemedelsrester kvar i livsmedlet.

Acceptabelt dagligt intag (ADI)

Godkännande av läkemedel till livsmedelsproducerande djur innefattar alltid en utredning av de ingående substansernas farmakologiska, toxikologiska och eventuella mikrobiella egenskaper. Resultaten ligger till grund för att fastställa hur mycket av den aktiva substansen som en människa kan inta dagligen under hela livet utan att det utgör en risk för hälsan. Detta värde kallas ADI (acceptabelt dagligt intag eller *Acceptable Daily Intake*) och anges i mg/kg eller µg/kg kroppsvikt och dag.

Substansens farmakologiska egenskaper och dess toxicitet utvärderas i en rad experimentella studier på olika arter av försöksdjur. I studierna kartläggs subkronisk och kronisk toxicitet, påverkan på reproduktion, teratogenicitet/embryotoxicitet, genotoxicitet och om relevant även andra egenskaper som karcinogenicitet och mikrobiologiska egenskaper. För substanser med antimikrobiell aktivitet, där resthalter når människans grovtarm, studeras påverkan på grovtarmens mikroflora för att bedöma om och vid vilka koncentrationer som det lokala ekosystemet störs. Eventuell påverkan på mikroorganismer som används i livsmedelsproduktionen studeras också.

I studierna fastställs den lägsta dos vid vilken inga skadliga effekter noteras (NOAEL, *No Adverse Effect Level*). Den känsligaste parametern i det känsligaste djurslaget används för att utifrån NOAEL fastställa ADI för människa. Beroende på den studerade substansens egenskaper så kan ADI komma att grunda sig på de toxikologiska, de farmakologiska eller de mikrobiologiska effekterna. Generellt baseras ADI på den parameter som är mest känslig för påverkan. Vid beräkning av ADI används även en säkerhetsfaktor – vanligen 100 – för att ta hänsyn till eventuella skillnader i toxikologisk påverkan mellan människa och djur, samt skillnader i påverkan mellan individer.

Maximum Residue Limit (MRL)

När vi konsumenter äter olika livsmedel från läkemedelsbehandlade djur i sådana mängder som kan förekomma i det verkliga livet (se ”tänkt matkorg” nedan), får det totala intaget inte leda till att ADI-värdet överstigs. För att säkerställa detta fastställs den högsta acceptabla koncentrationen av läkemedelssubstansen i olika vävnader som tillvaratas för humankonsumtion. Detta värde benämns MRL (*Maximum Residue Limit*). MRL-värdet används som gränsvärde i den kontinuerliga kontrollen av resthalter av läkemedel i livsmedel som Livsmedelsverket ansvarar för (se nedan).

För att fastställa vilket MRL-värde som ska tillämpas studeras hur den aktiva substansen fördelas i olika vävnader efter administrering till det aktuella djurslaget. Som ett första steg etableras en analysmetod för att mäta halterna i olika vävnader. Mätningarna baseras på en lämplig detekterbar markörs substans, antingen modersubstansen eller en av dess metaboliter. Samma analysmetod används senare även i livsmedelskontrollen. Om en metabolit används i analysen måste relationen mellan metaboliten och modersubstansen fastställas för olika vävnader. Detta görs i kinetikstudier genom administrering av radioaktivt märkt substans.

För att säkerställa att ADI inte överskrids genom vår dagliga konsumtion av olika livsmedel så fastställs MRL utifrån en tänkt matkorg som innehåller olika livsmedel som tillvaratas från djuren, till exempel muskel, lever, njure, fett/skinn, mjölk och ägg. Mängderna i den tänkta matkorgen ska avspegla vad en människa kan tänkas äta dagligen. För en substans som är avsedd för behandling av till exempel mjölkkor (från vilka även kött kan tillvaratas då de en gång slaktas) ingår i matkorgen bland annat 300 g muskel, 100 g lever och 1,5 kg mjölk. Utifrån hur markörs substansen fördelar sig i olika vävnader efter behandling av djuret och utifrån de mängder livsmedel som ingår i matkorgen fastställs MRL för varje vävnad så att det dagliga intaget inte kommer att överstiga ADI.

”Alla läkemedelssubstanser som används till livsmedelsproducerande djur måste ha en MRL-klassificering”

För alla läkemedel som används till livsmedelsproducerande djur måste de farmakologiskt aktiva substanserna ha en MRL-klassificering (Europaparlamentets och rådets direktiv EU 2001/82/EG, artikel 6). I förordningen 37/2010 listas alla de substanser som fått en sådan klassificering. För vissa substanser anges att MRL-värde inte behövs. Det gäller till exempel kroppsegna substanser, eller topiskt administrerade produkter som endast i liten mängd tas upp och når de vävnader som används som livsmedel. I förordningen anges också substanser som är förbjudna att använda till livsmedelsproducerande djur på grund av att inget ADI och därmed inget MRL har kunnat fastställas. En sådan substans är kloramfenikol. Substanser som inte är MRL-klassade är alltså inte förbjudna för att de nödvändigtvis är farliga utan på grund av att de inte är utvärderade.

Karenstid

Det sista ledet i konsumentssäkerhetsvärderingen är att, där så är nödvändigt, fastställa en karenstid för att säkerställa att vi inte får i oss högre läkemedelshalter än det fastställda ADI-värdet. Karenstiden är den tid som måste passera från det sista behandlingstillfället till dess att koncentrationen i samtliga vävnader som tillvaratas till livsmedel sjunkit under MRL. Den bestäms genom resthaltsstudier i det aktuella djurslaget vid rekommenderad användning.

Den behandlande veterinären har ansvaret att informera djurägaren om karenstiden så att djuret inte slaktas eller andra livsmedel, som mjölk eller ägg, tas tillvara från djuret innan karenstiden passerat.

Livsmedelssäkerhet vid läkemedelsanvändning utanför godkännandet (*off label*)

Det är tillåtet att behandla djur med läkemedel som inte är godkända för veterinärmedicinsk användning. Det är också tillåtet att använda godkända veterinärläkemedel på ett annat sätt än vad som täcks av godkännandet, till exempel via en annan administreringsväg eller till ett annat djurslag. En förutsättning är dock att den aktiva substansen har fått en MRL-status enligt ovan.

För att säkerställa att användningen inte medför en risk för oss konsumenter tillämpas vid *off label*-användning schablonmässigt fastställda karenstider enligt Livsmedelsverkets föreskrift (LIVSFS 2009:3, H65). Dessa karenstider har bedömts vara tillräckligt långa för att skapa en säkerhetsmarginal. I H65 anges till exempel att en karenstid på minst 28 dygn ska tillämpas vid slakt och en karenstid på minst 7 dygn vid tillvaratagande av mjölk och ägg för livsmedelsändamål om inte en längre karenstid finns angiven för produkten.

Kontroll av resthalter i livsmedel

Förutom att genom föreskriften H65 ange karenstid vid läkemedelsbehandling utanför godkännandet så ansvarar Livsmedelsverket också för den kontinuerliga kontrollen av läkemedelsrester i livsmedel. Den sker stickprovsmässigt enligt fastställd rutin. I direktiv 96/23/EG fastslås hur kontrollen ska genomföras inom EU. I dag innebär detta att kontrollen i princip genomförs på samma sätt i alla medlemsstater och beror av respektive lands storlek på produktion av respektive djurslag och livsmedel. Dagens analysmetoder är så känsliga att man ofta kan detektera mycket låga halter av läkemedelssubstanser. Att man påvisar substansen innebär inte någon risk så länge nivån är under MRL för den aktuella vävnaden.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2014 finns på www.lakemedelsverket.se

Myndighetssamverkan om psykisk ohälsa

Fem myndigheter arbetar tillsammans för att utveckla den statliga kunskapsstyrningen inom psykisk ohälsa. Syftet är att behovsanpassa och samordna kunskapsunderlag och information till de verksamheter som arbetar med psykisk ohälsa.

Socialstyrelsen leder projektet i samarbete med Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Folkhälsomyndigheten och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Arbetet är en del av regeringens PRIO-satsning och genomförs i samverkan med Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) och brukarorganisationer. Arbetet är ett regeringsuppdrag som inleddes år 2013 och ska avslutas år 2015.

Plan för kunskapsstödjande insatser 2014

Under det första året har arbetet fokuserat dels på att hitta former för samverkan mellan myndigheterna, dels på att föra en bred dialog för att identifiera de behov som finns. Den samverkan som etablerats mellan myndigheterna utgör en bra grund för det fortsatta arbetet. Representanter för myndigheterna och SKL har tillsammans träffat verksamheter inom hälso- och sjukvård och socialtjänst för en dialog om behoven av kunskapsunderlag, vilket har varit både engagerande, positivt och konstruktivt. Det ger myndigheterna goda möjligheter att stödja verksamheterna effektivare genom ytterligare behovsanpassning av kommande kunskapsunderlag.

I samråd med huvudmännen har myndigheterna tagit fram en plan för kunskapsstödjande insatser som myndigheterna ska genomföra under 2014. Planen fokuserar bland annat på samordnat stöd inom ADHD, samverkan kring barn och unga, individuell plan (SIP), samsjuklighet och självskadebeteende.

Aktiviteter drivna av Läkemedelsverket

Läkemedelsverkets löpande och sedan tidigare planerade arbeten med att ta fram kunskapsunderlag om läkemedelsbehandling är också knutna till projektet.

- Läkemedelsverket bedömer löpande ansökningar från läkemedelsföretagen om godkännande för försäljning av nya läkemedel och, för läkemedel som redan finns på marknaden, ansökningar om förändrade indikationer för behandling av psykisk ohälsa. Läkemedelsverket publicerar vanligtvis läkemedelsmonografier i samband med sådana godkännanden.

- 2013 publicerade Läkemedelsverket behandlingsrekommendationer för schizofreni. Behandlingsrekommendationen är bland annat grundad på SBU:s litteraturoversikt ”Schizofreni – läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation (november 2012)” och är ett komplement till Socialstyrelsens nationella riktlinjer i samma ämne.
- Under våren 2014 genomförde vi ett expertmöte för att ta fram behandlingsrekommendationer för ”Behandling av sömnstörningar hos barn”. Detta ingår i regeringsuppdraget *Utvidga kunskapen om barns läkemedel* och deras användning.
- Läkemedelsverket har under 2014 rapporterat resultat av ett uppföljningsprojekt om ADHD-läkemedel där bland annat Socialstyrelsen bidragit med forskrivningsstatistik.
- Ett expertmöte som syftar till att uppdatera rekommendationen om behandling av ADHD är planerat till 2015.

ADHD – en viktig del i det myndighetsgemensamma projektet

I slutet av oktober 2014 presenterar myndigheterna ett samlat material om ADHD på Kunskapsguiden.se. Materialet ska ge behovsanpassat stöd till personal inom bland annat hälso- och sjukvård, socialtjänst och skola, som i sitt arbete möter personer med ADHD och deras anhöriga.

Materialet omfattar både kunskapsunderlag och kortversioner som bygger på flera av myndigheternas kunskapsunderlag. En film avsedd för elevhälsan kommer också att tas fram.

Dialoger om konkret behov

Projektet har träffat representanter för bland annat hälso- och sjukvård, socialtjänst, förskola och skola, samt brukar- och anhörigorganisationer. I dialogerna har många pekat på att det behövs större kunskap om bland annat diagnos och behandling av barn, unga och vuxna med ADHD.

Material om ADHD från myndigheterna presenteras på webbplatsen Kunskapsguiden.se i slutet av oktober 2014:

- Stöd till barn, unga och vuxna med ADHD – ett kunskapsunderlag (Socialstyrelsen)
- Stöd för kliniska beslut om läkemedelsbehandling (Socialstyrelsen)
- Omprövning av ADHD-läkemedel (TLV)
- Prioritering av kunskapsluckor om ADHD-behandling (SBU)
- Analyser av förskrivning av centralstimulantia vid ADHD (Socialstyrelsen)
- Information om nya läkemedel (Läkemedelsverket)

Nytt IT-stöd för licensansökningar försenat

Det nya IT-stödet för säker elektronisk överföring av licensansökningar som var planerat att införas den 1 oktober har senarelagts till tidigast andra kvartalet 2015. Anledningen är att projektet har visat sig mer komplext än förväntat, varför viss kompletterande utveckling behöver göras. Nytt datum för införandet fastställs kring årsskiftet 2014/2015.

Läkemedelsverket och eHälsomyndigheten (tidigare Apotekens Service AB) har sedan 2013 ett regeringsuppdrag att utveckla ett IT-system för säker elektronisk överföring av licensansökningar. Det nya systemet ger stöd för att elektroniskt kunna motivera, ansöka och komplettera licensärenden samt förmedla begäran om komplettering och beslut om licens från Läkemedelsverket.

Efter införandet ska motiveringar insändas via den nya kommunikationslösningen

I och med senareläggningen kommer förskrivare att tillsvidare kunna skicka in licensmotiveringar enligt tidigare rutiner. När den nya kommunikationslösningen väl tas i bruk måste licensmotiveringar skapas elektroniskt via kommunikationslösningen då tidigare kanaler för licensansökningar kommer att stängas.

Bättre stöd och säkrare hantering

Efter omregleringen är det ett problem att apoteken inte kan se vilka licenser som finns. Apotekspersonalen behöver bättre tillgänglighet till och sökbarhet av licensbeslut för att undvika onödig administration för alla parter. Genom att öka informationssäkerheten i kedjan från förskrivare och

apotek till Läkemedelsverket förbättras patientintegriteten, eftersom en licensmotivering ofta innehåller känslig information om en patient. Patientsäkerheten behöver även ökas genom att informationskvaliteten höjs. Andra skäl till den nya kommunikationslösningen är att ge ett säkrare och smidigare stöd för förskrivare, apotekspersonal och Läkemedelsverkets personal.

Den nya kommunikationslösningen innehåller

- IT-stöd för apotekspersonalen att ansöka om licens.
- IT-stöd för registrering och förmedling av licensmotiveringar, licensansökningar, kompletteringar och licensbeslut mellan förskrivare, apotek och Läkemedelsverket.
- IT-stöd för att göra licensbeslut tillgängliga för apotekspersonalen.

Vad kommer att bli nytt för dig som förskrivare?

- Licensmotiveringen måste göras via webbplats.
- Du får stöd i licensmotiveringen med ifyllandet av läkemedelsuppgifter efter sökning i läkemedelslista.
- Delar av licensmotiveringen med känsliga personuppgifter är dolda för apotek.
- Du skickar in licensmotiveringen elektroniskt.
- Licensmotiveringen valideras då du skickar iväg den och du får ett mottagningsbevis.
- Begärd komplettering ska insändas elektroniskt.

Mer information finns på Läkemedelsverkets webbplats,

www.lakemedelsverket.se

Försiktighet rekommenderas vid användning av klorhexidinlösningar för hudinfektion hos prematura barn

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s säkerhetskommitté, PRAC, har slutfört en granskning av rapporter om svåra hudbiverkningar (kemiska brännskador och hudavlossning) vid användning av klorhexidinprodukter för hudinfektion hos prematura spädbarn. Då hudinfektion är mycket viktig för att undvika sepsis, särskilt i denna grupp av barn, avråds inte från användning av klorhexidin, men för att undvika hudskador bör användning av överdrivna mängder lösning undvikas. Dessutom bör överflödigt lösning samt indränkta förband eller bäddmaterial avlägsnas så snabbt som möjligt.

Det finns ett stort behov av effektiva antiseptika inom neonatalvården eftersom prematura barn är mycket känsliga för infektioner och ofta behöver genomgå invasiva procedurer. Det finns inga klara rekommendationer, varken internationellt eller i Sverige, kring vilka antiseptika som bör användas till spädbarn och prematura barn, men det finns ofta lokala riktlinjer på olika kliniker. De flesta klorhexidinprodukter saknar rekommendationer i produktinformationen om hur de bör användas hos barn.

Efter flera rapporter om svåra hudbiverkningar inledde PRAC en granskning i juni 2014. Man bad företag som marknadsför klorhexidinprodukter för hudinfektion att

skicka in fallrapporter samt publicerad information. Man kunde då identifiera ett 40-tal fall, där svårighetsgraden av hudbiverkningar varierade från hudutslag och stark hudrodnad till kemiska brännskador och hudavlossning. Svåra biverkningar uppträdde främst bland de mycket prematura barnen (födda före graviditetsvecka 32) där exponering skett under de två första levnadsveckorna. Följderna kan bli allvarliga, till exempel kemiska brännskador, som kan påverka en stor del av den totala hudytan och leda till hypotermi, vätskeförlust och njursvikt. Hudbarriären är sämre hos prematura barn och byggs upp under de första 2–4 veckorna. Hudskadorna hade oftast skett när stora mängder lösning använts och blivit kvar, till exempel kring naveln, eller när förband eller bäddmaterial som barnet legat på blivit indränkta. Möjligen är risken större med alkoholbaserade klorhexidinprodukter eftersom alkoholen i sig kan ha skadlig hudpåverkan, men några säkra slutsatser kunde inte dras avseende skillnader mellan alkohol- och vattenbaserade lösningar eller mellan klorhexidinlösningar med olika koncentration.

Eftersom effektiv huddesinfektion är av stor vikt för att undvika sepsis och då bättre alternativ saknas, avråds inte från användning av klorhexidinprodukter för huddesinfektion hos prematura spädbarn. Det är dock viktigt att undvika att stora mängder lösning blir kvar på huden eller i hudveck, samt att se till att huden inte utsätts för långvarig kontakt med förband eller bäddmaterial som är indränkta i klorhexidinlösning.

Information till vårdpersonal

- Det finns risk för kemiska brännskador vid användning av alkoholbaserade eller vattenbaserade klorhexidinlösningar hos prematura spädbarn. Adekvat huddesinfektion är mycket viktigt för att undvika sepsis, särskilt hos infektiöskänsliga barn (till exempel prematura) och därför avråds inte från användning av klorhexidinprodukter.
- Risken för hudskada tycks vara störst hos mycket prematura spädbarn, födda före graviditetsvecka 32, samt under de två första levnadsveckorna.
- Minsta mängd lösning som behövs ska användas och lösningen får inte bli kvar i hudveck eller under barnet. Överflödiga lösningar och indränkta förband eller bäddmaterial ska avlägsnas.
- Patienterna ska observeras noga för att eventuella hudbiverkningar ska kunna upptäckas och åtgärdas så tidigt som möjligt.

Barn och läkemedel – samlad information på Läkemedelsverkets webbplats

Läkemedelsverket har nu tagit fram en sida som samlar information riktad till hälso- och sjukvården om barn och läkemedel.

Barnsidan innehåller

- information om aktiviteter och satsningar som görs inom ramen för ett regeringsuppdrag för att "utvidga kunskapen om barns läkemedel och deras användning"
- samlad kunskap för läkemedel till barn och ungdomar
- läkemedelssäkerhetsfrågor som särskilt gäller barn
- information om utveckling av läkemedel till barn och ungdomar i Sverige och resten av EU
- länkar och referenser till andra källor.

Syftet är att underlätta för hälso- och sjukvården att hitta information och kunskap om barns läkemedel och läkemedelsanvändning från Läkemedelsverket. Ett webbformulär ska göra det enklare för hälso- och sjukvården att kontakta Läkemedelsverket.

Figur 1. Läkemedel för barn på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se.



SwedPedMed – ett nytt nätverk som ska främja klinisk läkemedelsforskning på barn

Barns läkemedel har kommit i fokus under senare år. Sedan 2006 finns en EU-förordning (*Paediatric Regulation*) som innebär att företag som utvecklar nya läkemedel måste ha en plan för klinisk utveckling på barn innan de tillåts lämna in ansökan om godkännande. EU-reglerna syftar till att generera bättre läkemedel till barn genom ett ökat antal kliniska läkemedelsprövningar på barn.

Inledning

Klinisk läkemedelsforskning på barn innebär utmaningar, inte minst i form av att rekrytera tillräckligt många barn med en viss diagnos för en prövning i ett litet land som Sverige. Detta gäller speciellt för sällsynta läkemedel men även för läkemedel vid relativt ”vanliga” diagnoser. Idag utförs de flesta kliniska prövningar på barn i länder med större befolkningsunderlag. För att genomföra läkemedelsprövningar på barn och ungdomar finns därför ett speciellt behov av ett nätverk av kliniska forskare. Det finns redan ett pediatrikt nätverk för klinisk läkemedelsforskning i Finland, FinPed-Med, som samlar finska universitet och barnkliniker och arbetar för att öka både akademisk och företagssponsrad forskning.

”Det finns goda skäl att samarbeta kring läkemedelsprövningar inom Norden”

Bildandet av ett svenskt pediatrikt nätverk

Inom ramen för regeringsuppdraget *Att öka kunskapen om barns läkemedel och deras användning* inbjöd Läkemedelsverket i samarbete med Barnläkarföreningen (BLF) till ett endagsmöte på Arlanda den 26 augusti 2014. Syftet var att med FinPedMed som modell underlätta och stimulera bildandet av ett svenskt pediatrikt nätverk för klinisk läkemedelsforskning. Omkring 35 experter från olika delar av barnsjukvården och olika delar av landet samt från Finland, Danmark och Norge deltog i mötet.

Som bakgrund presenterades det europeiska regelverket för läkemedelsutveckling till barn och det arbete med barns läkemedelsanvändning som Läkemedelsverket bedrivit de senaste åren inom ramen för sitt regeringsuppdrag.

Jonas Ludvigsson, BLF:s ordförande, presenterade resultatet av en enkät till verksamhetschefer inom barnmedicin, där många uttryckte både erfarenhet av och intresse att medverka i kliniska läkemedelsprövningar. Samtidigt påtalade man flera problem, till exempel svårighet med patientantal, finansiering, realistiska studieprotokoll och etiska aspekter.

Kalle Hoppu, Helsingfors, initiativtagare till FinPed-Med, visade hur det finska nätverket har kunnat underlätta kliniska prövningar på barn och ungdomar genom att till

exempel bistå med kontakter, expertstöd, råd, träning, mallar för protokoll och patientinformation och tolkning av nationella/internationella riktlinjer. De har strävat efter att nätverket ska ha vetenskapligt skolade experter. Kalle Hoppu framhöll också att de nordiska länderna måste samarbeta kring kliniska prövningar på barn och ungdomar för att tillsammans utgöra en betydelsefull rekryteringsgrund för framtida prövningar. Sammanlagt finns 5,4 miljoner barn i Norden.

Thomas Halvorsen, barnläkare från Bergen och initiativtagare till ett norskt nätverk för barn och läkemedel, berättade om NorPedMed, som hittills haft mycket fokus på patientsäkerhet.

Mia Bjerager, ordförande i den danska barnläkarföreningen, berättade att man arbetar för liknande nätverk i Danmark. Hon underströk betydelsen av att det finns nationella nätverk för att möjliggöra för alla länder att delta i ett större nordiskt nätverk.

Olle Söder, som tills nyligen var ordförande i BLF, föreslog bildandet av SwedPedMed för att främja klinisk läkemedelsforskning på barn i Sverige. Under den livliga diskussion som följde lyftes frågor om bland annat organisation, BLF:s roll, finansiering, industrins roll, informationsspridning, publicering, webbplats och mycket mer. Slutligen utsågs en interimstyrelse under ledning av Anders Rane, klinisk farmakolog vid Karolinska Institutet med långt forskningsintresse för barns läkemedel. Interimstyrelsen fick i uppdrag att utarbeta ett förslag till organisation för SwedPedMed som kan presenteras för BLF:s styrelse, samt även se över olika möjligheter till finansiering av nätverket.

Framgångsfaktorer och hinder

Även om den samlade gruppen var mycket positiv till kliniska prövningar på barn, framhölls att det finns hinder, till exempel tungrodda regelsystem vid tillstånds- och etikprövning. Även oförmåga i vårdorganisationen och hos chefer att ge tillräckligt utrymme för merarbetet vid en prövning lyftes fram. Under diskussionen påtalades också behovet av långsiktighet och uthållighet, samt en inriktning mot att via de nationella nätverken etablera ett bredare nordiskt nätverk i syfte att attrahera fler kliniska prövningar. Deltagande barnonkologer framhöll med enfaset betydelsen av de nordiska barnonkologiska nätverken för den positiva utveckling som skett vad gäller behandlingsresultat vid barncancer.

Det finns goda skäl att samarbeta kring läkemedelsprövningar inom Norden. De nordiska länderna har alla hög levnadsstandard, väl fungerande hälso- och sjukvård och många bra hälsodatabaser, som kan vara av speciell betydelse när det gäller långtids- och uppföljningsstudier.

Tillkomsten av SwedPedMed är en viktig milstolpe för svensk läkemedelsforskning på barn och ett betydelsefullt steg mot ett nordiskt nätverk som kan bidra till att fler nya läkemedel i framtiden görs tillgängliga för barn och ungdomar i Norden.

Försäljning av paracetamol i tablettform tillåts endast på apotek

Läkemedelsverket föreslår att receptfria tabletter med paracetamol inte längre ska få säljas på andra försäljningsställen än apotek efter den 1 mars 2015. Bakgrunden är en ökning av antalet förgiftningsfall de senaste åren där man kan se ett samband med den ökade tillgängligheten. Förslaget berör endast tabletter med paracetamol. Paracetamol i till exempel flytande form och brustabletter berörs inte.

Sedan november 2009 tillåts vissa receptfria läkemedel att säljas utanför apotek, och idag finns cirka 5 600 försäljningsställen anmälda till Läkemedelsverket. Det finns 884 receptfria läkemedel godkända i Sverige, varav 615 får säljas utanför öppenvårdsapotek.

Ett av de vanligaste receptfria läkemedlen som säljs innehåller paracetamol, som används mot smärta och feber. Rätt använt är paracetamol säkert att använda under kortare tid. Vid överdosering finns dock risk för mycket allvarliga biverkningar som kan leda till dödsfall eller leverskada. Antalet samtal till Giftinformationscentralen (GIC) från hälso- och sjukvård och allmänhet avseende paracetamolförgiftning steg från 2 500 under år 2006 till nästan 4 400 under år 2013.

Antalet samtal till GIC från hälso- och sjukvården, som kan kopplas till enskilda patienter som vårdats på sjukhus på grund av paracetamolförgiftning, ökade från 529 under år 2006, till 1 161 under år 2013. Samma tendens ses fortsatt under 2014.

– Det kan dessutom finnas fler fall ute i sjukvården som inte kommit Giftinformationscentralen till känna, säger direktör Anders Carlsten vid Läkemedelsverket. Vi bedömer att det finns skäl att begränsa tillgängligheten av paracetamol för att skydda folkhälsan.

Läkemedelsverket föreslår nu att paracetamol i tablettform (tabletter och filmdragerade tabletter) inte längre ska få säljas på andra försäljningsställen än öppenvårdsapotek efter den 1 mars 2015. Andra godkända former av paracetamol som idag får säljas i dagligvaruhandeln berörs inte, till exempel flytande form och brustabletter. Läkemedel mot värk och feber med andra läkemedelssubstanser berörs inte heller av förslaget.

– Paracetamol i tablettform står för de flesta förgiftningsfallen, det är därför vi begränsar tillgängligheten till den beredningsformen, säger Anders Carlsten.

Berörda läkemedelstillverkare har getts möjlighet att lämna synpunkter på förslaget.

Läkemedelsverket följer noga försäljning, användningsmönster och förekomst av förgiftningar med receptfria läkemedel.

Levonorgestrel och ulipristalacetat lämpliga akutpreventivmedel för alla kvinnor oavsett kroppsvikt

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s vetenskapliga kommitté, CHMP, har under sommaren 2014 avslutat sin granskning av akutpreventivmedel som innehåller levonorgestrel eller ulipristalacetat. Granskningen gjordes för att utreda om ökad kroppsvikt påverkar deras effekt när det gäller att förhindra graviditet efter oskyddat samlag eller när en preventivmetod inte fungerat. Slutsatsen är att nyttan bedöms överväga riskerna och att akutpreventivmedel som innehåller levonorgestrel eller ulipristalacetat kan användas av alla kvinnor oavsett kroppsvikt.

Läkemedelsverket har tidigare informerat (november 2013) om att produktresumé och bipacksedel för NorLevo (levonorgestrel) har uppdaterats med information om sämre effekt hos kvinnor som väger 75 kg eller mer, samt utebliven effekt

hos kvinnor som väger över 80 kg. Informationen baseras på resultaten från två kliniska studier.

Därefter har Läkemedelsverket informerat (januari 2014) om att en EU-omfattande granskning startades för att utreda om produktresumé och bipacksedel för samtliga akutpreventivmedel som innehåller levonorgestrel eller ulipristalacetat behövde uppdateras på motsvarande sätt.

Efter CHMP:s genomgång av alla tillgängliga data, som blev klar i juli 2014, anser de att dessa inte är tillräckliga för att med säkerhet stödja slutsatsen att akutpreventivmedlens effekt minskar med ökad kroppsvikt på det sätt som anges i produktinformationen för NorLevo. För levonorgestrel antyder vissa kliniska studier, men inte andra, en minskad effekt hos kvinnor med en hög kroppsvikt. För ulipristalacetat finns begränsade data från kliniska studier som antyder en eventuellt minskad effekt, men de är inte tillräckliga för att

några säkra slutsatser ska kunna dras. CHMP rekommenderar att information om resultaten från studierna förs in i produktinformationen för samtliga akutpreventivmedel, men att det nuvarande påståendet om kroppsviktens betydelse för effekten ska tas bort från NorLevos produktresumé och bipacksedel.

CHMP anser också att säkerhetsprofilen för akutpreventivmedel, som vanligen har milda biverkningar, är fördelaktig och att de kan fortsätta att användas oberoende av kvinnans kroppsvikt. Kvinnor bör dock påminnas om att akutpreventivmedel ska tas så snart som möjligt efter ett oskyddat samlag och att de enbart ska användas tillfälligt i akuta situationer, eftersom de inte fungerar lika bra som andra preventivmetoder. För ytterligare information se Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se.

Information till sjukvårds- och apoteks-personal

- Akutpreventivmedel kan användas för att förhindra graviditet hos kvinnor, oberoende av kroppsvikt eller kroppsmasseindex (BMI). Tillgängliga data är inte tillräckliga för att med säkerhet stödja slutsatsen att effekten minskar med ökad kroppsvikt/BMI.
- Sjukvårds- och apotekspersonal ska fortsätta att påminna kvinnor om att akutpreventivmedel är en tillfällig metod i en akut situation som inte får ersätta en vanlig preventivmetod.

Till grund för EMA:s rekommendationer ligger två metaanalyser för levonorgestrel och en metaanalys för ulipristalacetat. Detaljerad information om metaanalyserna samt referenser till studierna redovisas på EMA:s webbplats, www.ema.europa.eu.

CHMP:s rekommendation har gått vidare till den Europeiska kommissionen för ett legalt bindande beslut.

Stöd finns för att paracetamol kan användas under graviditet

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s säkerhetskommitté PRAC har slutfört utredningen av riskerna med användning av paracetamol under graviditet.

Utredningen inleddes efter att två vetenskapliga studier visat på ett misstänkt samband mellan paracetamol och barnens utveckling. Kommittén konstaterar att det inte finns vetenskapligt stöd för ett samband mellan användning av paracetamol under graviditet och påverkan på barnets neuropsykiatriska utveckling.

Läkemedelsverkets rekommendation från februari 2014 kvarstår:

- Generellt bör läkemedel användas i så liten utsträckning som möjligt under graviditet och varje läkemedelsbehandling ska vara medicinskt motiverad.
- Vid tillfälliga/kortvariga smärttillstånd under graviditet bör andra metoder än läkemedel övervägas för att minska smärtan.

- För gravida gäller fortfarande att läkemedel som innehåller paracetamol är förstahandsmedel vid smärttillstånd och feber.
- Vid behov av smärtstillande läkemedel under graviditet under längre tid än några dagar bör en eventuell fortsatt läkemedelsbehandling diskuteras med läkare.
- Läkemedelsgruppen NSAID ska på grund av risken för missbildningar och missfall endast ges efter noggrant övervägande under de första två tredjedelarna av graviditeten. NSAID ska inte alls användas under graviditetens sista tredjedel på grund av risk för cirkulationsstörningar hos barnet.

För ytterligare information se www.lakemedelsverket.se.

Fem nya ämnen narkotikaklassade

På förslag av Folkhälsomyndigheten har regeringen beslutat att narkotikaklassa ämnena 5-EAPB, 5-IT, metiopropamin, MT-45 och W-15 från den 19 augusti 2014 (se SFS 2014:1032).

5-EAPB och metiopropamin är ämnen som strukturellt liknar ecstasy respektive metamfetamin. MT-45 och W-15 är syntetiska opioider. Information från expertnätverk och internet visar att användning av ämnena ökar.

5-IT har tidigare varit kontrollerad som hälsofarlig vara i Sverige, men efter utredning av ECNN (Europeiska centrumet

för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk) och beslut i EU:s ministerråd ska alla medlemsländer senast den 13 oktober 2014 kontrollera 5-IT på samma sätt som narkotika.

Inget av de fem ämnena används för medicinska ändamål och tas därför in i Läkemedelsverkets förteckning I över narkotika (se LVFS 2014:9). Från den 19 augusti 2014 krävs alltså tillstånd från Läkemedelsverket för att föra in eller ut 5-EAPB, 5-IT, metiopropamin, MT-45 och W-15. Även för tillverkning, handel eller innehav, med de undantag som finns i lagen om kontroll av narkotika, krävs tillstånd.



Frågor till Läkemedelsverket

Läkemedelsverket tar emot och besvarar frågor som rör våra ansvarsområden. Här tar vi upp några frågor och svar som vi tror att fler än frågeställaren kan vara intresserade av.

Har du en fråga? Vi nås via e-post registrator@mpa.se eller telefon till Läkemedelsupplysningen, 0771-46 70 10. Läkemedelsupplysningen har öppet helgfria vardagar 08.00–20.00.

Jag jobbar på apotek och har sett att det tidigare receptfria läkemedlet Kajos har blivit receptbelagt. Hur kommer det sig?

Kajos, 33 mg (0,85 mmol) K⁺/mL, oral lösning, har varit receptfritt sedan det godkändes 1965. Under senare år har det dock diskuterats om receptfrihet verkligen är lämplig. Diskussionen har medfört vissa ändringar i bipacksedeln i form av att standardtexter för receptbelagda läkemedel införts: *"Detta läkemedel har ordinerats åt dig"* och *"Ta alltid Kajos enligt läkarens anvisningar"*. Indikation och dosering togs också bort från förpackningarna, något som annars ska finnas för receptfria läkemedel. Ändringarna gjordes dock utan att receptstatus ändrades.

Läkemedelsverket har vid en ny prövning kommit fram till att Kajos bör vara receptbelagt, då det inte är möjligt för patienten att själv bedöma sitt behov av kalium och för att kalium (om det felanvänds) är potentiellt farligt.

Receptstatus för Kajos har därför ändrats så att det numera är receptbelagt. Ändringen är gjord enligt överenskommen med företaget.

Hur kan läkemedel som innehåller 500 mg acetylsalicylsyra vara receptfria när läkemedel som innehåller 75 mg acetylsalicylsyra är receptbelagda?

För att ett läkemedel ska kunna säljas receptfritt krävs vanligtvis att den åkomma som ska behandlas är något man som privatperson själv kan ställa diagnos på och vårda på egen hand, utan kontakt med läkare. Om ett läkemedel är receptfritt eller receptbelagt beror alltså inte enbart på vilken aktiv substans läkemedlet innehåller, även om substansens egenskaper också tas med i bedömningen.

I fallet med acetylsalicylsyra så är de preparat som innehåller 75 mg bland annat godkända för att användas av patienter som har svår kärlkramp i hjärtat eller som tidigare har drabbats av hjärt- eller hjärninfarkt. Dessa tillstånd ska inte behandlas på egen hand, utan läkemedel ska ordinerats av en läkare. Receptfria läkemedel som innehåller 500 mg acetylsalicylsyra är godkända för användning vid tillfälliga lätta till måttliga smärttillstånd, till exempel mot huvudvärk, tandvärk, muskel- och ledvärk och menstruationsvärk, samt vid feber vid förkylningssjukdomar. Det är tillstånd som man ofta kan prova att behandla själv, åtminstone i ett första steg, utan att kontakta läkare för diagnos och ordination.

På vår webbplats www.lakemedelsverket.se finns mer information om kriterier som behöver vara uppfyllda för att ett läkemedel ska kunna godkännas för receptfri försäljning.

Jag har sett att sojalecitin ingår som tillsatssämne i vissa läkemedel. Kan läkemedel med respektive utan sojalecitin vara utbytbara mot varandra och finns det risk för att jordnötsallergiker kan reagera på sojalecitin på grund av korsreaktion mellan jordnötter och soja?

Mycket riktigt finns det en viss grad av korsreaktion mellan jordnötter och soja, eftersom de biologiskt tillhör samma släkte. Innehåll av sojaderiverade ämnen (till exempel sojalecitin, som bland annat kan finnas i tryckbläck på tabletter och kapslar) är generellt sett inte ett hinder för utbytbarhet. Det är ofta mycket små mängder i läkemedlet och de soja-proteiner som kan ge allergi är betydligt mindre potenta än motsvarande proteiner hos jordnötter. Därför har det bedömts att det inte finns några allvarliga risker med utbyte mellan dessa läkemedel. Läkemedel med respektive utan sojalecitin kan alltså vara utbytbara mot varandra.

Det går dock inte att utesluta att extremt allergiska personer kan reagera på de mycket små mängder sojalecitin som finns i läkemedlet. Om en patient är allergisk/överkänslig så bör hen informera förskrivaren om sin allergi. Om det bedöms att patienten behöver ett läkemedel utan sojalecitin är det viktigt att förskrivaren väljer ett läkemedel som är lämpligt och motsätter sig utbyte. Det kan vara originalläkemedlet lika väl som något generikaläkemedel som bedöms vara ett lämpligt alternativ. Det viktiga är att förskrivaren både kontrollerar varningar/kontraindikationer i produktinformationen och ser till att preparatet inte innehåller något som patienten är allergisk mot. Detta oavsett om läkemedlet är utbytbart eller inte. Förutom att patienten själv tänker på att nämna sin allergi för förskrivaren bör hen också alltid kontrollera innehåll och varningar i bipacksedeln innan läkemedlet tas.

Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel

– behandlingsrekommendation

Kardiovaskulär risk i Sverige

Sedan Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer om förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom utkom 2006 har den förtida dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar i Sverige minskat. Ny kunskap om behandling av diabetes, lipidrubbningar och hypertoni har tillkommit, samtidigt som prevalensen av fetma i befolkningen och av typ-2-diabetes är fortsatt hög, vilket motiverar en uppdatering av tidigare behandlingsrekommendation. Uppdateringen motiveras även av att europeiska och amerikanska rekommendationer har reviderats, samt av ett behov av att utöver riskalgoritmen SCORE introducera de svenska riskmodellerna (riskmotorerna) från Nationella Diabetesregistret (NDR).

Inledning

Detta dokument avser läkemedelsbehandling som del i högriskstrategin, med fokus på att senarelägga insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom. Dokumentet begränsas till det som oftast brukar beskrivas som primärprevention, men gränsen till sekundär prevention (att förhindra återinsjuknande efter en kardiovaskulär händelse) är oskarp. Personer med högre kardiovaskulär risk bör erbjudas kraftfullare preventiva åtgärder än personer med lägre risk. För ytterligare bakgrundsfakta samt åtgärder för sekundär prevention vid aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom hänvisas till Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008/2011* (nya riktlinjer kommer att publiceras 2014–2015).

Behandlingsrekommendationen baseras på ett expertmöte som arrangerades av Läkemedelsverket 28–29 november 2013. Bakgrundsdokumentet innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser avseende de olika delarna av det område som behandlas i behandlingsrekommendationen.

Sverige har inom några få decennier gått från att vara ett högriskland till att bli ett lågriskland för hjärt-kärlsjukdomar – den förtida dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar har i det närmaste halverats sedan 1997. Sveriges risknivå kan nu jämföras med den i Medelhavsländerna. Detta beror till stor del på att riskfaktorbilden har ändrats de senare åren: färre personer röker, och blodtryck och lipidnivåer i befolkningen har förbättrats. En fortsatt sänkning av den förtida hjärt-kärlsjukligheten kräver både en bred populationsstrategi och en kompletterande högriskstrategi. Hälsofrämjande insatser i samhället behövs genom folkhälsosatsningar mot rökning, främjande av fysisk aktivitet samt en balanserad kost med ett minskat saltintag. Se till exempel Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011*, Livsmedelsverkets *Nordiska näringsrekommendationer*

2012, SBU:s rapporter *Mat vid diabetes 2010* respektive *Mat vid fetma 2013* samt Socialstyrelsens vägledning *Kost vid diabetes 2011*.

Trots att hjärt- och strokesjukvården har gjort stora landvinningar och att det idag finns betydligt mer kunskap om behandling av hypertoni, diabetes och lipidrubbningar, så ökar samtidigt förekomsten av fetma och prevalensen av typ 2-diabetes är fortsatt hög, vilket riskerar att bryta den nuvarande positiva trenden. I denna utveckling, och i ljuset av data från nya studier, speglar Läkemedelsverkets riktlinjer från 2006 inte längre dagens kliniska verklighet till fullo. En ny vägledning behövs för att inom hälso- och sjukvården tidigt upptäcka och handlägga individer med hög risk för kardiovaskulär sjukdom.

”En sammanvägd riskskattning är ett värdefullt redskap i patientmötet”

Riskskattning

En stor del av förtida hjärt-kärlsjukdom kan förhindras genom en förändring av de modifierbara riskfaktorerna i gynnsam riktning. Riskskattning behövs för att i tid hitta de individer som har störst nytta av en riktad intervention, som till exempel individuella råd om levnadsvanor och vid behov behandling med läkemedel. Riktlinjer för handläggning av enskilda riskfaktorer finns, men i klinisk praxis grundar sig rekommendation om åtgärder på en samlad bedömning av den totala kardiovaskulära risken, baserat på flera samverkande riskfaktorer. Riskalgoritmer har visats skatta risk för framtida komplikationer bättre än vad enskilda riskmarkörer kan göra (Rekommendationsgrad B). En sammanvägd riskskattning är dessutom ett värdefullt redskap i kommunikationen med den enskilde patienten.

Vem behöver riskskattning?

Befintlig evidens talar emot en allmän screening i den svenska befolkningen för att identifiera personer med ökad kardiovaskulär risk. Opportunistisk screening vid kontakt med hälso- och sjukvården kan dock vara motiverad för att hitta personer med ökad förekomst av riskmarkörer, till exempel misstänkt ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom eller högt blodtryck, eftersom värdet av riskskattning hos dessa personer är större än i en normalbefolkning (Rekommendationsgrad D).

Hur kan man nå ut med opportunistisk screening?

De flesta medelålders personer uppsöker hälso- och sjukvården åtminstone någon gång under en tvåårsperiod. Det finns då möjlighet att uppmärksamma ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och erbjuda en utvärdering av riskfaktorer med utgångspunkt från anamnes (till exempel rökning, låg fysisk aktivitet, social belastning och psykosocial stress, tidig menopaus, erektil dysfunktion, diabetes, njursjukdom, kronisk inflammatorisk sjukdom, psykosjukdom, obstruktiv sömnapné eller ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom eller diabetes), statusfynd (till exempel bukfetma, förhöjt blodtryck) eller laboratoriefynd (till exempel förhöjda lipidvärden, mikroalbuminuri eller förhöjda blodglukosvärden).

Observera att patienter som redan har drabbats av angina, hjärtinfarkt, TIA/stroke, perifer kärlsjukdom eller svår kronisk njursjukdom har en mycket hög kardiovaskulär risk. Dessa patienter ska handläggas enligt de riktlinjer som har utarbetats för dessa tillstånd.

Hur gör man riskskattning?

Man kan schematiskt riskstratifiera individer i fyra kategorier, se Faktaruta 1 respektive Faktaruta 2 (för diabetespatienter).

Faktaruta 1. Riskgruppering

Mycket hög risk

- Dokumenterad tidigare kardiovaskulär sjukdom (sekundärprevention)
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE $\geq 10\%$
- Kronisk njursjukdom med GFR < 30 mL/min/1,73 m² kroppsytta

Hög risk

- Markant förhöjning av enskilda riskfaktorer, till exempel totalkolesterol > 8 mmol/L, systoliskt blodtryck ≥ 180 mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 110 mm Hg, eller rökare med > 20 paketår (antal paket $\times 20$ cigaretter per dag $\times$ antal år) före eller under behandling
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE $5\% - < 10\%$
- Kronisk njursjukdom med GFR $30-59$ mL/min/1,73 m² kroppsytta

Måttlig risk

- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE $1\% - < 5\%$

Låg risk

- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE $< 1\%$

För personer utan känd hjärt-kärlsjukdom eller diabetes kan skattning av den sammanvägda kardiovaskulära risken göras med hjälp av SCORE-algoritmen. Den finns både som diagram (Figur 1) och i digitalt format (www.heartscore.org). Algoritmen skattar 10-årsrisken för kardiovaskulär död på basis av ålder (40–65 år), kön, systoliskt blodtryck, totalkolesterol och rökning. Den utvecklades 2003 ur en samling av

14 tillgängliga kohortstudier från 12 europeiska länder, med uppgifter från över 200 000 personer med sammanlagt 2,7 miljoner uppföljningsår. En version är nyligen preliminärt uppdaterad för att anpassas till den aktuella svenska hjärt-kärlödrligheten. Personer med genomgången hjärtinfarkt uteslöts ur kohorterna.

SCORE baseras på ett begränsat antal riskmarkörer som tillsammans ger möjlighet att uppskatta den ungefärliga framtida risken för död i kardiovaskulär händelse. Ytterligare prognostisk information erhålls om man adderar HDL-kolesterol. Detta finns tillgängligt i den elektroniska versionen av SCORE. Det finns dessutom flera andra markörer för kardiovaskulär risk, men sammantaget ger tillägg av ytterligare riskmarkörer (till exempel hereditet för hjärt-kärlsjukdom, höga triglycerider, kronisk inflammatorisk sjukdom, erektil dysfunktion och obstruktiv sömnapné) endast marginell förbättring av riskberäkning.

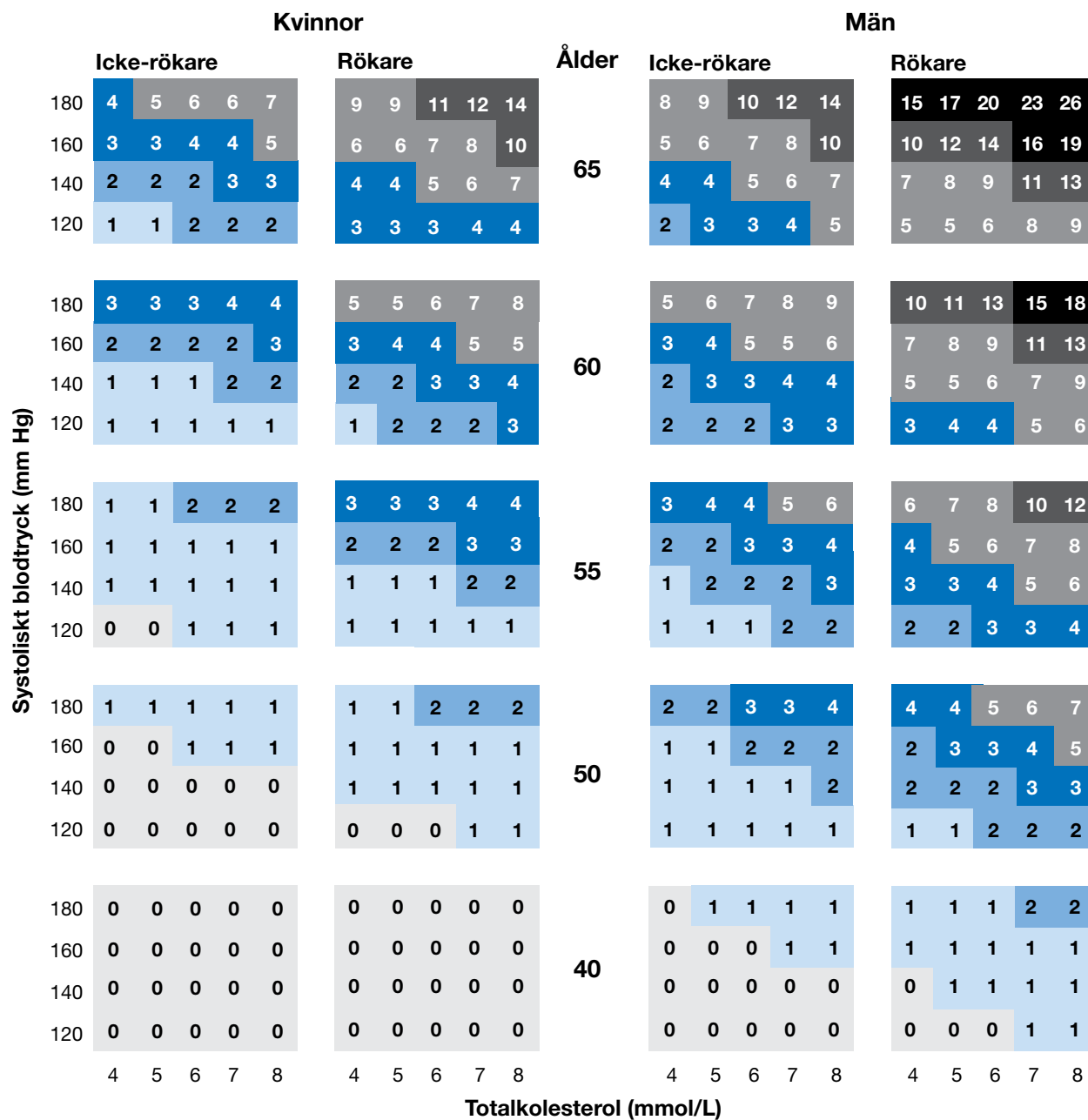
Det är viktigt att se begränsningarna i SCORE och liknande riskalgoritmer. De utgör endast ett strukturerat stöd för att göra en helhetsbedömning av den enskilda individens framtida risk. Givetvis bör man, vid val av åtgärd för att minska den totala risken, ta ställning till behandling av samtliga enskilda påverkbara riskfaktorer, till exempel rökning, blodtryck och lipidvärden (se nedan i detta dokument), och prioritera hur angeläget det är att behandla dessa riskfaktorer för en enskild individ.

Att basera skattningen av långsiktig risk hos yngre individer på SCORE kan vara problematiskt då dessa oftast har en låg absolut risk inom en 10-årsperiod. Genom extrapolering till 65 års ålder kan modellen användas för att illustrera hur risken kan utvecklas på sikt vid oförändrade riskfaktorer, och därigenom motivera råd (inte minst om rökstopp), stöd eller behandling i utvalda fall även om risken på tio års sikt är låg. Som ett alternativ kan man i stället skatta den relativa risken om man använder Figur 2. En manlig rökare med ett systoliskt blodtryck på 160 mm Hg och ett totalkolesterol på 6 mmol/L löper till exempel en sex gånger högre risk att dö i kardiovaskulär sjukdom än en jämgammal rökfri person med optimala värden för dessa riskfaktorer. Denna modell är värdefull för riskskattningen av både män och kvinnor, även om kvinnor i allmänhet har en lägre kardiovaskulär risk än män i samma åldersgrupp. Ett tredje sätt att kommunicera risk kan vara att utifrån SCORE-algoritmen (Figur 1) förmedla riskfaktorbördan som en "riskålder", det vill säga att förmedla till en 50-årig rökande man med totalkolesterol 8 mmol/L och systoliskt blodtryck 160 mm Hg att han löper samma risk som en 65-årig icke-rökande man med normalt blodtryck.

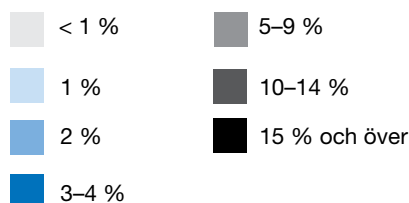
Riskskattning hos personer över 65 år och andra utanför SCORE-algoritmen

Personer över 65 år inkluderas inte i SCORE-algoritmen men de har stigande absolut risk med stigande ålder, oavsett övrig riskfaktorprofil. Prevention med läkemedel mot till exempel högt blodtryck och lipidrubbnings har evidensbaserad effekt även hos äldre, men eventuell samsjuklighet, polyfarmaci och ökad risk för biverkningar kan kräva en anpassning av såväl läkemedelsdos som behandlingsmål i denna åldersgrupp.

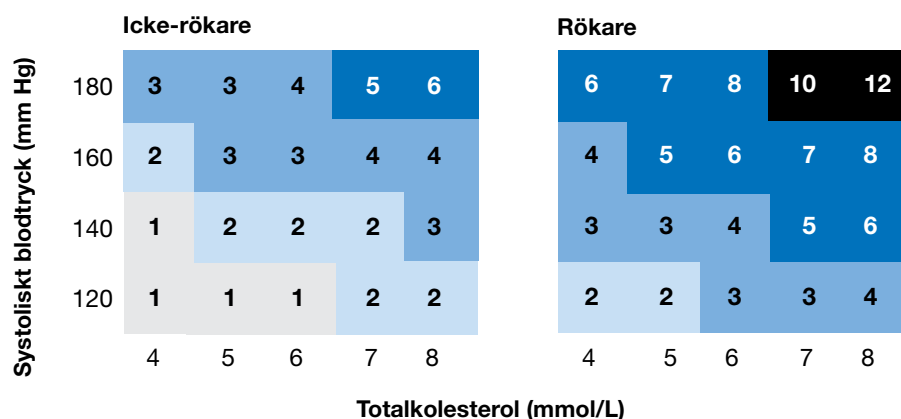
Figur 1. SCORE-algoritmen för skattning av 10-årsrisk för kardiovaskulär mortalitet hos personer utan känd kärlsjukdom. En uppdaterad version av det svenska SCORE-diagrammet färdigställs under 2014. Risk att dö i kardiovaskulär händelse inom 10 år: låg risk < 1 %, måttlig risk 1–4 %, hög risk 5–9 % och mycket hög risk ≥ 10 %.



Risk att dö i kardiovaskulär händelse inom 10 år



With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines.
Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

Figur 2. Relativ risk för 10-års kardiovaskulär mortalitet.

With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines. Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

Man bör slutligen observera att SCORE-algoritmen inte är utvärderad på personer av utomeuropeiskt ursprung, varför viss försiktighet bör iakttas vid deras riskbedömning.

”Nationella Diabetesregistret har konstruerat egna modeller för riskskattning vid diabetes”

Skattning av risk för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes

Diabetes är förenat med en upp till fördubblad mortalitetsrisk, huvudsakligen i kardiovaskulär sjukdom. Risken för hjärtinfarkt och stroke vid diabetes tilltar med längre sjukdomsduration, högre debutålder och långsiktigt otillräcklig glukoskontroll. Effekter av rökning, hyperkolesterolemi och högt blodtryck är additiva till den risk som diabetes i sig själv utgör. Tecken på njurskada i form av ökat albuminläckage i urin och/eller lågt GFR är den viktigaste markören för ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död vid diabetes. Skattning av risk för mikrovaskulära komplikationer berörs inte i detta avsnitt.

Vid debuten av typ 1-diabetes är den aktuella risken inte förhöjd till följd av diabetes i sig utan betingas av traditionella riskfaktorer, på samma sätt som hos personer utan diabetes. Först efter längre tid är risken påtagligt ökad. Tidigare studier som visade att patienter med nyupptäckt typ 2-diabetes har lika hög risk som personer utan diabetes som haft en hjärtinfarkt stämmer inte med resultaten från 2000-talet och modern diabetesvård. Det finns därför inte stöd för de senaste riktlinjerna från europeiska diabetes-sällskapet (*European Association for the Study of Diabetes*, EASD), utarbetade 2013 i samarbete med *European Society of Cardiology* (ESC), som anger att alla personer över 40 år med diabetes har hög risk (ingen riskfaktor) eller mycket hög risk (med minst en riskfaktor) för kardiovaskulära händelser.

Flera aktuella systematiska översikter redovisar att modeller för riskskattning, som är specifika för patienter med diabetes, har fördelar framför sådana som baseras på hela befolkningen. Sådana modeller måste vara baserade på aktuella patientmaterial.

Det svenska Nationella Diabetesregistret (NDR) har publicerat studier baserade på data mellan 2002 och 2007 och konstruerat egna modeller för riskskattning vid både typ 1- och typ 2-diabetes som finns tillgängliga på www.ndr.nu/risk. Modellerna, kallade riskmotorer, är väl validerade ur aktuellt svenskt perspektiv. Modellerna är giltiga mellan 30 och 65 års ålder för patienter med typ 1-diabetes och för patienter mellan 30 och 75 års ålder med typ 2-diabetes. Med tanke på att yngre personer med typ 1-diabetes kommer att leva i många år med sin sjukdom och att NDR:s riskskattning enbart utvärderat fem års uppföljning bör man, precis som med SCORE, också värdera hur risken ser ut om individen skulle vara till exempel 65 år. Annars kan livstidsrisken underskattas.

Till skillnad från SCORE redovisar NDR:s riskskattning inte risk för kardiovaskulär död över tio år, utan risk för fatala och icke-fatala hjärt-kärlhändelser (koronarsjukdom och stroke) över fem år. Det finns inga tillförlitliga metoder att konvertera mellan dessa två mått, men de flesta studier anger 3–5 gånger fler fatala eller icke-fatala händelser än dödsfall.

Sammanfattningsvis bör NDR:s riskskattningsmodeller användas vid diabetesjukdom i Sverige då de ger den mest tillförlitliga grunden för riskvärdering.

Vem ska göra riskvärderingen?

Hälsö- och sjukvården har ett ansvar för att identifiera personer med risk för hjärt-kärlsjukdom. Allmänläkaren är en nyckelperson för riskvärdering och handläggning. Andra yrkeskategorier i vårdteamet, till exempel sjuksköterskor, bör hjälpa till på det sätt som rekommenderas i de europeiska riktlinjerna, och som de lokala förutsättningarna medger, men det övergripande ansvaret vilar på behandlande läkare i samråd med patienten.

Faktaruta 2. Riskskattning vid diabetes enligt NDR

- NDR:s riskskattningsmodeller är tillgängliga på www.ndr.nu/risk och bör användas vid diabetes-sjukdom i Sverige
- Dessa är giltiga för patienter med typ 1-diabetes mellan 30 och 65 års ålder och för patienter med typ 2-diabetes mellan 30 och 75 års ålder
- Följande riskstratifiering baserad på NDR motsvarar riskgruppering enligt SCORE:
 - Mycket hög risk: mer än 20 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år
 - Hög risk: 8–20 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år
 - Måttlig risk: 2–8 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år

Riskskattning och läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling bör vanligtvis övervägas som tillägg till råd om levnadsvanor i grupperna mycket hög risk och hög risk. I gruppen måttlig risk rekommenderas i första hand råd om förbättrade levnadsvanor. Det kan bli aktuellt med farmakologisk behandling i gruppen med måttlig risk och för utvalda fall i gruppen med låg risk, då risken kan påverkas även av andra faktorer och markörer för risk för hjärt-kärlsjukdom. Vid behandling som syftar till riskreduktion är det särskilt viktigt att patienten är välinformerad och att dennes förväntningar och farhågor beaktas.

Patienter som har kronisk njursjukdom med GFR < 30 mL/min/1,73 m² kroppsytta har mycket hög risk och bör skötas av eller i samråd med njurmedicinare.

Patienter som har kronisk njursjukdom med GFR 30–59 mL/min/1,73 m² kroppsytta tillhör gruppen som har hög risk. Dessa patienter kan skötas av allmänmedicinare eller av annan specialist med god kunskap om njurfunktionsnedsättning.

”Allmänläkaren är en nyckelperson för riskvärdering och handläggning”

Blodlipider och metabola rubbningar Bakgrund och utredning

Det finns ett orsakssamband mellan höga nivåer av total kolesterol eller LDL-kolesterol och aterosklerosutveckling. Nivån av totalt kolesterol och LDL-kolesterol har i epidemiologiska studier visats ha starka samband med risken för att utveckla aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, framför allt koronar hjärtsjukdom. Nivån av HDL-kolesterol är omvänt relaterad till risk och är en oberoende riskmarkör. Också triglycerider utgör en oberoende kardiovaskulär riskmarkör och är ofta dessutom markör för metabola rubbningar associerade till störd glukosomsättning och obesitas.

Behandling av lipidrubbningar ska anpassas efter uppskattad nytta för den individuella patienten. För att behandlingen ska ge avsedd effekt på lång sikt är det angeläget att patienten är delaktig i behandlingen, både dess genomförande och mål.

Vid opportunistisk screening bestäms i första hand total kolesterol, vilket tillåter riskvärdering enligt till exempel SCORE. Ytterligare provtagning, för vidare riskvärdering inför eventuell behandling av eventuell lipidrubbning, beskrivs i Faktaruta 3.

Faktaruta 3. Blodprovstagning för lipidanalyser

- Totalkolesterol: för screening och initial riskvärdering med hjälp av SCORE. För NDR:s riskskattningsmodeller krävs dessutom HDL-kolesterol.
- LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider: vid förhöjd risk, vid diabetes och alltid inför läkemedelsbehandling.
- Vid kraftigt förhöjda triglycerider kan LDL-kolesterol inte beräknas. Ett gott alternativ är då att mäta non-HDL-kolesterol (totalkolesterol minus HDL-kolesterol) som inkluderar även de triglyceridrika aterogeta lipoproteinerna.
- Mätning av apolipoproteiner (apo-B och apo-A1) tillför inget av praktisk betydelse för riskvärderingen eller för att följa behandling.
- Lipiderna bör kontrolleras två gånger med minst två veckors intervall för att slutgiltigt bestämma risknivån. För totalkolesterol och HDL-kolesterol är det inte nödvändigt att ta fastande prover, men triglycerider kan påverkas om prover tas postprandiellt. Därför rekommenderas provtagning fastande (minst 8 timmar).
- I utredning av hyperlipidemi bör levertransaminaser, glukos, tyroideaprover och kreatinivärde ingå för att utesluta annan bakomliggande sjukdom.

Behandling av hyperlipidemi

Livsstilsåtgärder inklusive fysisk aktivitet och lämplig kost enligt gällande rekommendationer är grundläggande vid kardiovaskulär prevention. När detta inte anses tillräckligt kan lipidsänkande läkemedelsbehandling övervägas, framför allt för personer med hög eller mycket hög risk. Idag finns i Sverige fyra klasser av lipidsänkande läkemedel registrerade: statiner, fibrater, kolesterolabsorptionshämmare och gallsyrebindande medel.

Bland lipidsänkande läkemedel intar statinerna en särställning. Flera statiner har en omfattande dokumentation avseende riskreduktion i randomiserade kontrollerade studier i de flesta studerade patientgrupper, i såväl primär- som sekundärprevention. Behandlingseffekter av statinerna kan därför betraktas som klasseffekter. Statinbehandling ger en likartad relativ riskreduktion oavsett lipidnivå. För övriga lipidsänkande medel är dokumentationen betydligt svagare och deras roll i kardiovaskulär prevention är begränsad (Rekommendationsgrad A).

Lipidsänkande läkemedel

Statiner

Behandling med statiner har visats minska hjärt-kärlsjukligheten hos både män och kvinnor och rekommendationerna gäller lika för kvinnor och män (Rekommendationsgrad A).

Statiner hämmar det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen, enzymet HMG-CoA-reduktas, vilket bland annat leder till en sänkning av LDL-kolesterol. På den

svenska marknaden finns idag (2014) atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin och simvastatin. Fyra av dessa fem statiner finns tillgängliga som generika, men för rosuvastatin går patenttiden ut först år 2016.

I randomiserade studier har patienter upp till 80–85 års ålder deltagit. Subgruppsanalyser talar för en likvärdig relativ riskreduktion och därmed större absolut riskreduktion hos äldre. Äldre ska därför erbjudas behandling med statiner på samma indikation som gäller för yngre. För äldre bör indikationen för statinbehandling värderas i relation till uppskattad biologisk ålder snarare än efter kronologisk ålder. Man ska hos äldre ta hänsyn till den ökade biverkningsrisken, till exempel vid polyfarmaci med risk för interaktioner, samt risken för ackumulation av statiner och eventuellt ökad känslighet för biverkningar på grund av generellt nedsatta organfunktioner (Rekommendationsgrad B).

En moderat dos av simvastatin (20–40 mg), atorvastatin (10–20 mg) och rosuvastatin (5–10 mg) sänker LDL-kolesterol med 35–45 % (pravastatin 40 mg ger omkring 30 % sänkning), medan hög dosering av de potenta statinerna atorvastatin (40–80 mg) och rosuvastatin (20–40 mg) sänker LDL-kolesterol med 50–55 %. Vid måttlig hypertriglyceridemi sänker statiner triglycerider med 15–20 %. Dessutom höjer vissa statiner HDL-kolesterol med 5–10 %.

”Vid val av statin bör interaktionsrisken beaktas”

Reduktion av antal kardiovaskulära händelser kan relateras till reduktionen av LDL-kolesterol, men möjligen även till andra så kallade pleiotropa effekter av HMG-CoA-reduktashämmningen, till exempel antiinflammatoriska effekter. Även om den relativa riskreduktionen är lika vid låg och hög absolut risk är den absoluta behandlingsvinsten liten för de flesta individer med låg risk, medan den för högriskindivider kan vara betydande.

De vanligaste biverkningarna av statiner är transaminasstegring och muskelsmär. Dessa biverkningar är dosberoende klasseffekter. Allvarliga leverfunktionsstörningar är sällsynta. Levertransaminaser bör kontrolleras före insättning av statinbehandling för att få ett utgångsvärde samt vid miss-

tanke om leverpåverkan. Rutinmässiga transaminaskontroller under pågående statinbehandling är inte nödvändiga.

Muskelsymtomen vid statinbehandling är ofta svårvärderade. I metaanalyser av randomiserade studier har ingen signifikant ökning av myalgi påvisats. I observationsstudier rapporteras högre frekvens av myalgi i behandlingsgruppen (5–10 %). Skillnaden kan tänkas bero på selektion av friskare patienter och patienter som tidigare har statinbehandlats i de kontrollerade randomiserade studierna. Stegning av CK ses vanligen inte. Muskelsymtom kan ofta hanteras med dosreduktion eller byte till annan statin. Vid påtagliga eller långvariga muskelsymtom bör CK kontrolleras, särskilt för att identifiera de allvarliga men mycket sällsynta fallen av rabdomyolys (< 1/10 000). Rabdomyolys är ett livshotande tillstånd, med bland annat myoglobulinuri som kan leda till njursvikt. Risk för muskelbiverkning föreligger framförallt vid interaktion med andra läkemedel, hos äldre, vid låg kroppsvikt och hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Behandling med statiner ger en liten ökning av diabetesincidensen med uppskattningsvis ett nytt fall av diabetes per 255 patienter behandlade under fyra år. Nyttan av statinbehandling överstiger dock vida de möjliga negativa effekterna av en uppkommen blodsockerstegring.

Farmakokinetiska interaktioner kan leda till mycket kraftiga ökning av statinernas plasmakoncentrationer. De olika statinerna skiljer sig i viss mån åt avseende farmakokinetiska egenskaper och interaktionsrisk, vilket beskrivs i produktresuméerna. För vissa statiner har det metaboliserande leverenzymet CYP3A4 stor betydelse (till exempel simvastatin och atorvastatin) och därför ger starka hämmare av CYP3A4 (till exempel itraconazol) en kraftigt ökad plasmakoncentration av dessa statiner. För andra statiner har transportproteiner i levern eller andra metaboliserande enzym större betydelse och läkemedel som påverkar dessa medför en interaktionsrisk (till exempel ger ciklosporin en sjufaldigt ökad exponering för rosuvastatin). Vissa läkemedelskombinationer är kontraindicerade medan andra kombinationer kan hanteras genom att använda lägre statindoser. I Tabell I ges exempel på läkemedel som kan interagera med en eller flera statiner. Eftersom interaktionspotentialen skiljer sig åt mellan statinerna bör interaktionsrisken beaktas vid val av statin och rekommendationerna i produktresuméerna för aktuella läkemedel följas.

Tabell I. Medel som kan interagera med statiner och leda till ökad risk för myalgi och rabdomyolys.

Infektionsläkemedel	Kalciumantagonister	Övriga
Antibiotika Erytromycin, klaritromycin, telitromycin	Amlodipin Diltiazem Verapamil	Amiodaron Ciklosporin Gemfibrozil Grapefruktjuice Tikagrelor
HIV-proteashämmare till exempel darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir		
Antimykotika Itraconazol, posakonazol, vorikonazol		
Hepatit C-läkemedel Telaprevir, boceprevir		

Hämmare av kolesterolupptag i tarmen

Ezetimib hämmar upptaget av kolesterol i tarmen och sänker LDL-kolesterol med 15–20 %, i monoterapi eller som tillägg till statin. Preparatet har marginell effekt på HDL-kolesterol och triglycerider. Ezetimib har låg biverkningsfrekvens. Det saknas idag randomiserade kontrollerade studier som visar att ezetimib påverkar risken för kardiovaskulära händelser.

Hämmare av gallsyraabsorption (resiner)

Resiner (kolestyramin, kolestipol och kolesevelam) binder gallsyror i tarmen och därmed bryts det enterohepatiska kretsloppet. Resinerna sänker LDL-kolesterol med 15–25 %. De kan ge en lätt triglyceridstegring. Behandling med kolestyramin har i en placebokontrollerad randomiserad studie visats minska kardiovaskulär morbiditet vid hyperkolesterolemi. Gastrointestinala biverkningar är vanliga och begränsar användbarheten av preparatgruppen. Kolesevelam är en syntetisk gallsyrabindare som kan ges i mindre volym och i tablettform.

”Statiner utgör alltid förstahandsmedel för lipidsänkning syftande till kardiovaskulär prevention”

Fibrater

Fibrater (bezafibrat, gemfibrozil och fenofibrat) verkar genom aktivering av cellkärnreceptorn PPAR-alfa. Fibrater har liten effekt på LDL-kolesterol, men kan reducera triglycerider med 50–60 % och höjer HDL-kolesterol något. Någon effekt på kardiovaskulär morbiditet har inte påvisats vid behandling med fibrater i allmänhet, men subgruppsanalyser talar för en effekt hos patienter med dyslipidemi (höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol). Gastrointestinala besvär rapporteras hos omkring 5 % av behandlade patienter. Ökad risk för gallsten och muskelsmärta föreligger och enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats. Fibrater interagerar med statiner och ökar risken för muskelbiverkningar.

Europeiska och amerikanska behandlingsrekommendationer

Aktuella *europiska behandlingsrekommendationer* anger målnivåer för LDL-kolesterol, baserade på extrapoleringar från epidemiologiska data och metaanalyser av randomiserade kontrollerade studier. Målvärdena är stratifierade efter riskgrupper, med lägre målvärden för patienter med hög risk (mycket hög risk: $\leq 1,8$ mmol/L; hög risk $\leq 2,5$ mmol/L; måttlig risk ≤ 3 mmol/L).

Aktuella *amerikanska behandlingsrekommendationer* rekommenderar däremot att intensiteten av statinbehandling stratifieras efter risknivå, baserat på resultat från randomiserade kontrollerade studier. Man har i de nya riktlinjerna frångått LDL-mål. Statinbehandling med hög intensitet (hög dos av potent statin) rekommenderas till patienter med hög eller mycket hög risk. Statinbehandling med lägre dos av

potent statin eller med en mindre potent statin rekommenderas till dem med måttlig risk.

Båda riktlinjerna rekommenderar återhållsamhet med andra lipidsänkare än statiner på grund av svag dokumentation eller avsaknad av dokumentation.

Behandlingsrekommendationer för Sverige

Individer med hög eller mycket hög risk bör vanligtvis erbjudas behandling med lipidsänkande läkemedel som en del av riskreducerande åtgärder. Riskbedömning beskrivs i Faktarutorna 1 och 2 (Rekommendationsgrad A).

I primärprevention för individer med hög kardiovaskulär risk och LDL-kolesterol $< 4,9$ mmol/L kan en standardiserad dosering av statin i ordinär dos rekommenderas (till exempel simvastatin 20–40 mg, atorvastatin 10–20 mg) (Rekommendationsgrad A).

För patienter med mycket hög risk och för patienter med LDL-kolesterol $> 4,9$ mmol/L bör statinbehandlingen vara mera aktiv och individualiseras (Rekommendationsgrad A).

För patienter med mycket hög risk är det ofta motiverat att eftersträva en mer intensiv statinbehandling (hög dos av potent statin, till exempel atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg). Vid intensiv statinbehandling ska risken för biverkningar, i förhållande till förväntad behandlingsvinst, värderas. Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för statinbiverkningar (Rekommendationsgrad A).

Önskvärda LDL-kolesterolnivåer ska mer ses som riktmärken än som absoluta behandlingsmål. Önskvärd nivå vid mycket hög risk är 1,8 mmol/L, alternativt 50 % reduktion av LDL-kolesterol, och vid hög risk 2,5 mmol/L. Önskvärd nivå för non-HDL-kolesterol är 0,8 mmol/L över motsvarande LDL-kolesterol.

Statiner utgör alltid förstahandsmedel för lipidsänkning syftande till kardiovaskulär prevention. Kombinationsbehandling med andra lipidsänkande läkemedel för att nå mycket låga LDL-kolesterolnivåer har inte dokumenterats avseende patientnytta (Rekommendationsgrad A).

För övriga lipidsänkande läkemedel finns begränsad eller ingen dokumentation för prevention av kardiovaskulär sjukdom och användningen begränsas till speciella patientgrupper, se nedan.

Vid besvärande biverkningar av statinbehandling bör i första hand lägsta tolererbara dos av statin titreras, för att göra det möjligt för patienten att fortsätta behandlingen. Byte till annan statin kan övervägas. Till patienter med hög eller mycket hög risk kan kombination av låg dos statin och kolesterolabsorptionshämmare eller resin övervägas (Rekommendationsgrad D).

Särskilda patientgrupper

Indikationen för statinbehandling vid *familjär hyperkolesterolemi* är stark. Statiner behöver oftast ges i hög dos och kombineras med ezetimib och/eller med ett resinpreparat för att nå god behandlingseffekt avseende LDL-kolesterol ($\leq 2,5$ mmol/L eller 50 % reduktion). Sådan behandling bygger på konsensus om övertygande kliniska erfarenheter och inte på randomiserade studier av hjärt-kärlsjuklighet och död (Rekommendationsgrad D).

Även vid *kombinerad hyperlipidemi* (høgt LDL-kolesterol och høga triglycerider) är statiner förstahandsmedel för att minska risken för kardiovaskulär sjukdom (Rekommendationsgrad B). Tillägg av fibrater kan övervägas hos patienter med kvarstående høga triglycerider och mycket høg risk (Rekommendationsgrad D).

Høga triglyceridnivåer är en riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom och är ofta tecken på underliggande glukosmetabol rubbning. Vid hypertriglyceridemi är därför ändrad livsstil (till exempel motion och viktkontroll) och förbättrad glukoskontroll förstahandsåtgärder. Statiner har dokumenterad effekt även på triglycerider och kan övervägas till patienter med høg eller mycket høg risk (Rekommendationsgrad A). Vid triglyceridnivåer > 10 mmol/L föreligger risk för pankreatit. Vid svår hypertriglyceridemi är fibrat förstahandsval (Rekommendationsgrad A). Remiss till enhet med erfarenhet av dessa patienter rekommenderas.

Patienter äldre än 50 år med *kronisk njursjukdom* och med beräknat GFR < 60 mL/min/1,73 m² kroppsytta har økad kardiovaskulär risk. Behandling med lipidsänkande läkemedel har i en studie i denna grupp visats ge minskad risk för kardiovaskulär sjukdom, men inte för kardiovaskulär død. Till patienter med allvarlig njurinsufficiens (GFR < 30 mL/min/1,73 m² kroppsytta) rekommenderas vid statinbehandling en moderat startdos. I kontrollerade studier har denna patientgrupp behandlats med simvastatin 20 mg, atorvastatin 20 mg eller rosuvastatin 10 mg. Beträffande dialyspatienter saknas data till stöd för primärpreventiv behandling (Rekommendationsgrad B).

Lågt HDL-kolesterol markerar en høg risk för hjärt-kärlsjukdom, men det finns idag inget vetenskapligt stöd för att läkemedel som højer HDL-kolesterol minskar risken för kardiovaskulär sjukdom (Rekommendationsgrad A).

Uppföljning

För att behandling med lipidsänkande läkemedel ska ge avsedd effekt är det angeläget att patienten är delaktig i behandlingen och vet vilken nytta fullföljd behandling kan förväntas ge på lång sikt, vilka behandlingsmål som ska eftersträvas, vilka biverkningar som är vanliga och viktiga att uppmärksamma, hur ofta blodprover bör kontrolleras och vart man ska vända sig med frågor. Det är viktigt att patienten har detta helt klart för sig och är motiverad att fullfölja behandlingen, eftersom många patienter avslutar sin behandling av oklara skäl inom 1–2 år.

Lipider bör kontrolleras ungefär en månad efter det att statinbehandling påbörjats. Full effekt på lipidnivån nås redan två veckor efter insatt terapi eller dosjustering. Att nå den fulla effekten av andra lipidsänkare kan ta något längre tid. När önskvärd måldos eller önskvärda värden har nåtts rekommenderas glesare kontroller av lipider för att följa behandlingens effekt och behandlingsfölsamheten. Økad observans på biverkningar och interaktioner rekommenderas vid behandling med potent statin i høg dos. Dosjustering bör övervägas när läkemedel som kan orsaka interaktioner med pågående statinbehandling introduceras.

Läkemedelsbehandling av fetma

Orlistat är idag det enda tillgängliga läkemedlet med indikationen viktnedgång.

Den tillgängliga evidensen anger en mycket måttlig viktnedgång med i genomsnitt cirka 3 kg jämfört med placebobehandling. I en svensk 4-årsstudie, där orlistat jämfördes med placebo hos patienter med eller utan glukosintolerans, visades med orlistatbehandling en minskad risk att utveckla diabetes samt viss gynnsam verkan på serumlipider. Det är inte studerat om denna förbättrade riskfaktorprofil innebär minskad risk för kardiovaskulära händelser. Orlistat kan därför inte rekommenderas för kardiovaskulär prevention (Rekommendationsgrad A).

I en icke placebokontrollerad studie gav behandling med orlistat tillsammans med lågfettkost liknande viktnedgång som lågkolhydratkost utan orlistat.

”Blodtrycksmätning bör erbjudas frikostigt inom hälso- och sjukvården”

Behandling, mål och uppföljning vid hypertoni

Ungefär en fjärdedel av den vuxna svenska befolkningen har hypertoni, vilket motsvarar omkring två miljoner individer. Hos ungefär hälften av alla med hypertoni är det høga blodtrycket oupptäckt. Prevalensen är lika hos kvinnor och män. Förekomsten økar med stigande ålder och vid 65 års ålder har mer än hälften av den svenska befolkningen hypertoni. Mild hypertoni (140–159/90–99 mm Hg) förekommer hos knappt 60 %, måttlig (160–179/100–109 mm Hg) hos 30 % och svår hypertoni (≥ 180/110 mm Hg) ses hos drygt 10 % av dem som har förhöjt blodtryck. Blodtrycksmätning bör därför erbjudas frikostigt inom hälso- och sjukvården (opportunistisk screening).

Basal utredning vid hypertoni och blodtrycksmätning på mottagningen, i hemmet och med ambulatorisk blodtrycksmätning under dygnet beskrivs i bakgrundsdokumentet ”Hypertoni”. Blodtrycksmätning i hemmet och ambulatorisk blodtrycksmätning bör utnyttjas oftare. Notera att målvärden för mottagningsblodtryck, hembloodtryck och ambulatoriska blodtryck skiljer sig något åt. I det följande anges mottagningsblodtryck, för vilket mest evidens finns.

Rekommendationer om blodtrycksbehandling

Utredningen vid misstänkt hypertoni ska säkerställa diagnos, utesluta sekundär hypertoni, möjliggöra en global riskbedömning för framtida hjärt-kärlkomplikationer och ge underlag för en optimal behandlingsstrategi.

Behandlingens mål är att minska risken för hjärt-kärlkomplikationer. Den absoluta riskreduktionen relaterar till trycksänkningens storlek, medan uppnått blodtryck under behandling korrelerar till prognosen. Effekterna avseende stroke, hjärtsvikt och njurskada är större än för kranskärlsjukdom, där andra riskfaktorer (till exempel hyperlipidemi och rökning) är viktigare. Antihypertensiv behandling

ska alltid anpassas efter uppskattad nytta för den enskilda patienten.

För att behandling med antihypertensiva läkemedel ska ge avsedd effekt på lång sikt är det angeläget att patienten är delaktig i behandlingen och dess mål. Patienten bör vara väl införstådd med vilka behandlingsmål som eftersträvas, vilka biverkningar som är vanliga och viktiga att uppmärksamma, hur ofta blodtryck och blodprover bör kontrolleras och vart man ska vända sig med frågor.

Medan SCORE-algoritmen avser att ge stöd för skattning av 10-årsrisk för kardiovaskulär mortalitet i en oselektad population är nedanstående algoritm för hypertoni-behandling (Figur 3) mer detaljerad och kan användas i de fall man avser att genomföra mer riktade och differentierade åtgärder hos redan identifierade hypertoni-patienter. Figuren anger en strategi för behandling att erbjuda till patienten i relation till blodtryck, riskfaktorer (manligt kön, hög ålder, rökning, dyslipidemi, nedsatt glukostolerans, obesitas, ärftlighet för förtida hjärt-kärlsjukdom), organpåverkan (tecken på ökad artärstelhet, vänsterkammahypertrofi, mikroalbuminuri), njursjukdom (enligt njursjukdomsskalan CKD stadium 3: GFR 30–60 mL/min/1,73 m² kroppsytta; CKD stadium 4–5: GFR < 30 mL/min/1,73 m²) och manifest hjärt-kärlsjukdom. Se Faktaruta 1 i bakgrundsdokument "Hypertoni" för detaljer. Vid måttlig eller svår hypertoni (≥ 160/100 mm Hg) behöver patienten ofta redan initialt

erbjudas en kombination av två läkemedelsklasser. Patienter med maskerad hypertoni har en risk motsvarande manifest hypertoni; vitrockshypertoni (*white coat hypertension*) medför, särskilt utan övrig riskbelastning, en avsevärt lägre risk än manifest hypertoni.

Behandlingsrekommendationerna gäller för vuxna och är lika för kvinnor och män (Rekommendationsgrad A).

När behandling erbjuds ska denna baseras på såväl patientens blodtrycksnivå som på den totala kardiovaskulära risken (Rekommendationsgrad B).

Vid hög eller mycket hög kardiovaskulär risk är det angeläget att blodtrycket snabbt blir väl kontrollerat då en betydande behandlingsvinst ses under de första månaderna av behandling. Vid måttlig eller svår hypertoni (≥ 160/100 mm Hg) behövs ofta redan initialt en kombination av två läkemedelsklasser (Rekommendationsgrad B).

Risken för kardiovaskulär sjukdom och död reduceras när blodtrycket sänks. Det är väl dokumenterat att blodtrycksförändring är en god markör (surrogatvariabel) för behandlingsvinst. Att kombinera olika läkemedelsklasser i måttliga doser ger bättre blodtrycksreduktion och lägre förekomst av biverkningar än att ge höga doser av enskilda läkemedel (Rekommendationsgrad A).

För de flesta patienter med hypertoni är målblodtrycket < 140/90 mm Hg (Rekommendationsgrad A).

Figur 3. Förslag till strategi för behandling av hypertoni, modifierad efter 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).

Andra riskfaktorer, organpåverkan eller sjukdomar	Blodtryck (mm Hg)			
	Högt normalt Systoliskt 130–139 eller diastoliskt 85–89	Mild (grad 1) hypertoni Systoliskt 140–159 eller diastoliskt 90–99	Måttlig (grad 2) hypertoni Systoliskt 160–179 eller diastoliskt 100–109	Svår (grad 3) hypertoni Systoliskt ≥ 180 eller diastoliskt ≥ 110
Inga andra riskfaktorer	Ingen behandling	Livsstilsförändringar 3–6 månader; överväg läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; lägg till läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
1–2 riskfaktorer	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; sedan läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; lägg till läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
≥ 3 riskfaktorer	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; sedan läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar Sätt in 2 läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
Organpåverkan, CKD 3 eller diabetes	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in 2 läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
Manifest hjärt-kärlsjukdom, CKD 4–5 eller diabetes med mikroalbuminuri	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in 2 läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
Risk för död i hjärt-kärlsjukdom inom 10 år	Låg risk < 1 %	Måttlig risk 1–4 %	Hög risk 5–9 %	Mycket hög risk ≥ 10 %

Tillgänglig dokumentation stödjer behandling av patienter upp till åtminstone 85 års ålder (Rekommendationsgrad A). Hos äldre och sköra patienter är risken för biverkningar större och komplicerande sjukdomar och relativa kontraindikationer vanligare, vilket kan göra det svårt att uppnå ett idealt blodtryck. Hos dessa måste därför blodtrycksmålet individualiseras.

Patienter med etablerad aterosklerosjukdom, hypertensiv njursjukdom eller diabetes med hög eller mycket hög risk enligt NDR, har hög eller mycket hög risk för kardiovaskulära komplikationer. Att nå målblodtryck är i dessa grupper därför extra viktigt (Rekommendationsgrad B).

Vid sådana tillstånd med hög eller mycket hög risk kan ett lägre målblodtryck vara till fördel och bör övervägas för till exempel yngre patienter. Evidensen för detta är emellertid ofullständig (Rekommendationsgrad B).

Vid diabetes är blodtrycksmålet < 140/85 mm Hg. Lägre blodtrycksmål kan övervägas i vissa fall, till exempel hos yngre patienter (Rekommendationsgrad A).

Vid diabetisk och icke-diabetisk nefropati med makroalbuminuri (> 300 mg/24 timmar eller albumin/kreatininkvot > 30 mg/mmol) kan ett lägre målblodtryck vara motiverat, < 130/80 mm Hg (Rekommendationsgrad B).

”För de flesta patienter med hypertoni är målblodtrycket < 140/90 mm Hg”

Läkemedelsval vid hypertoni behandling

Vid okomplicerad hypertoni rekommenderas antingen *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hämmare eller angiotensin-receptorblockerare (ARB), kalciumantagonist av dihydropyridintyp eller diuretikum av tiazidtyp (bendroflumetiazid, hydroklortiazid, klortalidon) i första hand (Rekommendationsgrad A).

Vid otillräcklig effekt bör ACE-hämmare eller ARB kombineras med kalciumantagonist av dihydropyridintyp eller med diuretikum av tiazidtyp. Om målblodtryck fortfarande inte nås rekommenderas en kombination av alla tre klasserna av läkemedel: ACE-hämmare alternativt ARB, kalciumantagonist av dihydropyridintyp och diuretikum av tiazidtyp (Rekommendationsgrad A).

Kombinationsbehandling med ACE-hämmare och ARB är olämplig på grund av ökad risk för biverkningar utan ytterligare minskning av risken för hjärt-kärlhändelser (Rekommendationsgrad A).

Beta-receptorblockerare är indicerade vid vissa andra samtidiga sjukdomar (till exempel ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt, arytmier, migrän) eller som tillägg vid otillräcklig effekt (Rekommendationsgrad A).

Mineralkortikoid-receptorantagonister (aldosteronantagonister) och alfa-receptorblockerare är värdefulla tillägg vid otillräcklig blodtryckssänkning eller vid andra samtidiga sjukdomar (Rekommendationsgrad A).

Patienter som inte når < 140/90 mm Hg trots adekvat dosering av tre eller flera optimalt valda läkemedel från olika klasser bör bli föremål för fördjupad utredning. Överväg

vitrockseffekt (*white coat effect*), bristande följsamhet till behandling och sekundära hypertoniformer. Remiss till hypertonspecialist är ofta motiverad (Rekommendationsgrad C).

Vid diabetes är läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (ACE-hämmare eller ARB) förstahandsmedel. De kan, utöver sina effekter på systemblodtryck och kardiovaskulär risk, bromsa en progredierande njurfunktionsnedsättning (Rekommendationsgrad A).

Vätskeretention med volymberoende hypertoni ses till exempel vid njurparenkymskada och vid typ 1-diabetes. Vid dessa tillstånd är tillägg av loop-diuretikum ofta värdefullt (Rekommendationsgrad C).

Vid samtidig koronarsjukdom är beta-receptorblockerare och/eller kalciumblockerare lämpliga. ACE-hämmare bör alltid övervägas eftersom sådan behandling har visat gynnsamma effekter för patienter med hög kardiovaskulär risk. Vid systolisk vänsterkamardysfunktion är ACE-hämmare eller ARB, beta-receptorblockerare och aldosteronantagonister lämpliga (Rekommendationsgrad A). ACE-hämmare eller ARB kan minska risken för förmaksflimmer (Rekommendationsgrad B).

Även om läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet brukar leda till en övergående lätt försämring av njurfunktionen, så reducerar de hastigheten av progredierande njurfunktionsnedsättning på lång sikt. Dosreduktion bör övervägas vid sviktande njurfunktion. Vid kreatininstegring med mer än 30 % inom en månad efter insättning bör dosen ACE-hämmare eller ARB anpassas och njurfunktionen följas noggrant (Rekommendationsgrad A). Vid insättning av ACE-hämmare eller ARB vid nedsatt njurfunktion (GFR < 60 mL/min/1,73 m² kroppsytta) rekommenderas kontroll av blodtryck, kalium och njurfunktion snarast efter insättandet samt flera gånger inom de närmast följande månaderna.

Aldosteronantagonister har god blodtryckssänkande effekt också vid njursvikt och ger minskad albuminuri – men risken för hyperkalemi ska beaktas (Rekommendationsgrad B).

Vid sänkt njurfunktion kan kalciumantagonister av dihydropyridintyp och lipofila beta-receptorblockerare användas utan dosreduktion då de elimineras oberoende av njurfunktion. Loop-diuretika saknar dokumentation avseende morbiditetsvinster, men bör ersätta tiaziddiuretika vid hypertoni behandling av patienter med GFR < 30 mL/min/1,73 m² kroppsytta eftersom tiazider har sämre effekt hos dessa patienter (Rekommendationsgrad B).

Vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) ses oftare biverkningar av ACE-hämmare. Oselektiv beta-receptorblockad bör undvikas på grund av risk för akut luftvägsobstruktion. Selektiv beta-1-receptorblockad ger sällan problem vid KOL. Kalciumantagonister av dihydropyridintyp kan vara till fördel vid samtidig KOL då de har visats ha en svag bronkdilaterande effekt (Rekommendationsgrad B).

Graviditet och amning

Hypertoni i samband med graviditet bör handläggas i samråd med gynekolog. Beta-receptorblockerare (metoprolol och labetalol) och vissa kalciumantagonister av dihydropyridintyp eller verapamil används ofta. Beträffande val av kal-

ciumantagonist hänvisas till gällande produktresumé. ACE-hämmare och ARB bör undvikas under första trimestern (på grund av misstänkt teratogenicitet) och är kontraindicerade under andra och tredje trimestern (påverkan på fostrets cirkulationsreglering och njurfunktion). Fertila kvinnor bör informeras om dessa risker. Beta-receptorblockerare och vissa kalciumantagonister av dihydropyridintyp kan användas under amning (se produktresuméer för respektive preparat). Enalapril och kaptopril har påvisats i mycket låga koncentrationer i bröstmjolk och dessa preparat kan användas under amning. Av försiktighetsskäl rekommenderas dock inte amning av prematura barn och under barnets första levnadsveckor då modern använder dessa preparat. Beträffande ARB finns mycket begränsade data om koncentrationer i bröstmjolk varför användande under amning generellt inte kan tillrådas. Diuretika kan ge hypovolemi och elektrolyttrubbningar och är därför sällan aktuella under graviditet och amning (Rekommendationsgrad B).

”Hypertoni i samband med graviditet bör handläggas i samråd med gynekolog ”

Uppföljning

Alla läkemedelsklasser sänker i monoterapi och vid normaldosering blodtrycket med cirka 10/5 mm Hg. Byte till annan läkemedelsklass bör övervägas vid utebliven behandlingseffekt om bristande behandlingsföljksamhet är osannolik (Rekommendationsgrad B).

Uppföljning av påbörjad antihypertensiv läkemedelsbehandling görs (i allmänhet av läkare) efter ett par månader. Dessförinnan bör blodtryckskontroll, dositering samt uppföljning av livsstilsåtgärder och eventuella biverkningar göras efter två till fyra veckor. Vid hög eller mycket hög risk kan tidigare uppföljning behövas (Rekommendationsgrad D).

När blodtryck och riskfaktorer är under god kontroll rekommenderas kontroll med motivations- och behandlingsföljksamhetshöjande åtgärder 1–2 gånger per år. Laboratorieprover behöver i de flesta fall följas varje år, med hänsyn tagen till aktuell farmakologisk terapi och eventuell annan samtidig sjukdom (Rekommendationsgrad B).

Om patienten vid behandlingsstart har mikroalbuminuri och/eller vänsterkammarmhypertrofi bör detta följas upp då dessa markörer ger värdefull oberoende prognostisk information (Rekommendationsgrad B). Minskad mikroalbuminuri kan, med hög sensitivitet, ge viktig information (inom veckor till månader) om framtida risk för hjärt-kärlkomplikationer. Regress av vänsterkammarmhypertrofi ger också pro-

gnostisk information (inom veckor till månader), men förändringar sker långsamt (år). Avseende hjärtpåverkan bör patienten i första hand följas med EKG, men ekokardiografi har högre sensitivitet (Rekommendationsgrad B).

Indikation för och intensitet av antihypertensiv terapi bör omprövas regelbundet, och hänsyn tas till den samlade kardiovaskulära risken. Dosreduktion eller utsättningsförsök kan prövas om blodtrycket har varit väl kontrollerat under flera år med låga doser läkemedel (Rekommendationsgrad D). Vid utsättningsförsök finns det anledning att följa patienten ytterligare något år innan man varaktigt kan utvärdera behovet av behandling.

Primärpreventiv trombocythämmande behandling

Dokumentationen för sekundärprevention av hjärt-kärlsjukdom med trombocythämmare är övertygande, men trombocythämning för primärprevention är omdiskuterad på grund av mindre fördelaktigt nytta/riskförhållande (framför allt på grund av blödningsrisken).

Aktuella rekommendationer från flera europeiska vetenskapliga organisationer avråder från att använda acetylsalicylsyra (ASA) som primärpreventiv behandling, medan olika amerikanska riktlinjer rekommenderar ASA som primärprofylax hos vissa grupper av diabetespatienter, till personer med uppskattad 10-årsrisk för kardiovaskulär händelse över en viss gräns eller till och med till alla individer över 50 år.

ASA är den enda trombocythämmare som studerats i primärpreventivt syfte. Av de nyare preparaten (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) har klopidogrel i kombination med ASA studerats jämfört med enbart ASA i primärpreventivt syfte i en population med hög risk för kardiovaskulär sjukdom. Denna studie visade ingen signifikant vinst av kombinationsbehandling. För övriga preparat saknas dokumentation. Följande rekommendationer avser därför endast behandling med ASA.

Vid bedömning av de primärpreventiva studierna med ASA bör man ha i åtanke att de baseras på populationer med olika förekomst av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, samt att det föreligger variation i både utfallsmått och ASA-dosering (från 100 mg varannan dag till 500 mg/dag). Dock finns mortalitetsdata i samtliga studier.

En stor metaanalys, ATT-studien, påvisade en liten effekt av ASA-behandling på riskreduktion avseende allvarlig kärlhändelse (ett kombinerat utfall innefattande hjärtinfarkt, stroke eller död av kardiovaskulär orsak), men ingen effekt på stroke eller kardiovaskulär mortalitet som enskilda variabler. En senare metaanalys visade en liten riskreduktion avseende total dödlighet och en riskreduktion avseende ischemisk



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

stroke, något som dock uppvägdes av risken för blödningskomplikationer hos individer med låg risk för kardiovaskulär händelse. Båda metaanalyserna visade en signifikant ökad risk för blödning relaterad till ASA-behandling, vilket gör nytta/risikförhållandet ofördelaktigt.

Diabetespatienter har studerats speciellt. Effekten av ASA som primärprevention i denna grupp skiljer sig inte signifikant från effekten hos individer utan diabetes. Inte heller föreligger övertygande bevis för skillnader i effekt mellan könen.

Sammanfattningsvis saknas stöd för primärpreventiv behandling med ASA i syfte att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Detta gäller även patienter med diabetes (Rekommendationsgrad A).

”Läkemedel i kombination med råd och stöd bör erbjudas alla rökare för att uppnå rökfrihet”

Tobaksavvänjning

Tobaksberoendet är ett komplext och delvis ännu utforskat tillstånd. Nikotin bedömdes av beroendeforskningen i slutet av 1980-talet vara den centrala orsaken till tobaksberoendet. Från millennieskiftet har emellertid även förbränningsprodukter i tobaksröken, psykosociala faktorer med mera, åter tillmätts betydelse för beroendutveckling. Tobaksrökning innebär bland annat ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, bidragande till en genomsnittligt förkortad överlevnad på 10–11 år. Därför är det viktigt att man använder sig av evidensbaserade metoder för rökavvänjning.

Läkemedel, i första hand nikotinläkemedel (singelbehandling eller i kombinationer), i andra hand vareniklin eller bupropion, i kombination med råd och stöd bör erbjudas alla rökare för att uppnå rökfrihet (Rekommendationsgrad A), i syfte att förebygga uppkomst respektive försämring av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Rädsla för biverkningar bör i normalfallet inte leda till att rökare undanhålls läkemedelsbehandling.

Evidensen för flera verksamma behandlingsmetoder, och för kombinationer av dessa, är stark. I en stor randomiserad kontrollerad studie (*Lung Health Study*) där rökare erbjöds deltagande i gruppträffar samt gavs nikotinersättningsmedel under 12 veckor minskade totalmortaliteten med 18 % (relativ riskminskning) över tio år. Enligt Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder* är råd och stöd grundbultar i behandlingen, och därför rekommenderas vården att satsa på den mest intensiva stödförmen: ”kvalificerat rådgivande samtal” vid rökavvänjning. Effekten ökar

proportionellt med den tid som läggs ned på rådgivning. Läkemedel kompletterar denna evidensbaserade insats.

Nikotinläkemedel är förstahandsmedel och finns i en rad beredningsformer (tuggummi, plåster, tablett, spray, inhalator). Nikotinersättningsmedel som enda läkemedel i kombination med råd och stöd ökar chansen att bli långvarigt rökfri med cirka 60 % jämfört med placebo. Evidens finns för att detta kan innebära 20–30 % rökfria efter 12 månader. Kombinationer av långverkande och kortverkande nikotinersättningsmedel kan öka effekten ytterligare (Rekommendationsgrad A). Skillnader mellan könen har inte iakttagits vad gäller behandling med nikotinersättningsmedel.

Bupropion är registrerat både som antidepressivum och för rökavvänjning och anses på den senare indikationen vara andrahandspreparat. Preparatet ökar andelen rökfria med cirka 70 % jämfört med placebo, vilket innebär att 25–35 % uppnått rökfrihet efter 12 månader (Rekommendationsgrad A).

Vareniklin, även det ett andrahandspreparat, är en acetylkolinreceptoragonist, vilken som tillägg till råd och stöd kan öka resultaten med omkring 130 % jämfört med placebo. Det innebär att 30–40 % uppnått rökfrihet efter 12 månader (Rekommendationsgrad A).

För både bupropion och vareniklin gäller att patient och sjukvårdspersonal bör vara uppmärksamma på eventuella psykiatriska biverkningar, som i sällsynta fall kan vara allvarliga.

När det gäller bupropion och vareniklin ska behandling påbörjas 1–2 veckor före planerat rökstopp. Det finns klinisk erfarenhet av samma förfarande vid behandling med nikotinersättningsmedel. Kombinationsbehandling med långverkande och kortverkande nikotinersättningsmedel, respektive med nikotinersättningsmedel och bupropion, kan förstärka effekten (Rekommendationsgrad A).

Snusning

En sammanvägd bedömning av åtta svenska kohortstudier av snusande män visar att risken att drabbas av hjärtinfarkt eller stroke inte är ökad jämfört med icke-snusande män. Däremot förefaller risken för snusare att avlida i hjärtinfarkt eller stroke vara ökad. Det vetenskapliga underlaget för snusavvänjning med hjälp av läkemedel är svagt. Läkemedel för nikotinavvänjning är också endast godkända för rökstopp.

Uppföljning

Klinisk uppföljning är viktig och minskar risken för återfall och biverkningar. I klinisk vardag kan välutbildade team av rökavväjare med tillgång till läkemedelsstöd räkna med 25–40 % rökfrihet för hjälpsökande rökare efter 12 månader (Rekommendationsgrad A).

Följande system för kvalitetsgradering av evidens används i behandlingsrekommendationen:(efter NHS Research and Development, 1999; <http://www.cebm.net>)

- 1 a** Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b** Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c** "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a** Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b** Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c** "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a** Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b** Individuella fall-kontrollstudier
- 4** Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5** Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A** Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B** Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C** Baseras på evidensgrad 4
- D** Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gåtts igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Distriktsläkare, docent Kristina Bengtsson Boström
Närhälsan
Billingen Vårdcentral
FoU centrum
Primärvården Skaraborg
541 40 Skövde

Universitetslektor, överläkare Bo Carlberg
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin
Umeå Universitet
901 87 Umeå

Klinisk expert, docent Kerstin Claesson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Klinisk utredare Annika Ekbom Schnell
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor, överläkare Mats Eliasson
Sunderby sjukhus
Medicinkliniken
971 80 Luleå

Specialist allmänmedicin och endokrinologi Johan Friberg
Curera Hornstull Vårdcentral
Hornsgatan 133
117 28 Stockholm

Professor Hans Gilljam
Institutionen för folkhälsovetenskap
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Docent, överläkare Anders Gottsäter
Kärlkliniken
Skånes Universitetssjukhus
205 02 Malmö

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Specialist i invärtesmedicin/allmänmedicin Anders Hernborg
Sven Jonsons gata 2A
302 27 Halmstad

Professor, överläkare Paul Hjemdahl
Karolinska Universitetssjukhuset
Institutionen för medicin, Solna
Enheten för klinisk farmakologi
171 76 Stockholm

Distriktsläkare Jan Håkansson
Krokoms Hälsocentral
Jämtlands läns landsting
Box 654
831 27 Östersund

Professor, överläkare Thomas Kahan
Danderyds sjukhus
Hjärtkliniken
182 88 Stockholm

Docent, överläkare, universitetslektor i barnkardiologi
Petru Liuba
Vetenskaplig sekreterare/Svensk Barnläkarföreningen
– Barnhjärtcentrum
221 85 Lund

Docent, överläkare Karin Manhem
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Medicinkliniken
413 45 Göteborg

Docent, överläkare Thomas Mooc
Östersunds sjukhus
Medicinmottagningen, Hjärtenheten
831 83 Östersund

Professor, överläkare Peter M Nilsson
Klinisk Forskningsenhet
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö.

Professor, överläkare Fredrik Nyström
Institutionen för medicin och hälsa
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping

Professor, överläkare Joep Perk
Institutionen för hälso- och vårdvetenskap
Linnéuniversitetet
391 82 Kalmar

Professor, överläkare Annika Rosengren*
Sahlgrenska akademien
Göteborgs universitet
Box 100
405 30 Göteborg

Överläkare Mika Skeppholm
Danderyds sjukhus
Hjärtkliniken
182 88 Stockholm

Överläkare, med.dr. Lars Weiss
Centralsjukhuset
Njurmedicinkliniken
651 85 Karlstad

Professor emeritus Olov Wiklund
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Box 100
405 30 Göteborg

Docent, ST-läkare Johan Ärnlov
Institutionen för Medicinska Vetenskaper/
Molekylär epidemiologi
Dag Hammarskjölds väg 14B, Uppsala Science Park
752 37 Uppsala

Professor Carl Johan Östgren
Allmänmedicin, Hälsans hus
Institutionen för medicin och hälsa
Linköpings universitet
581 83 Linköping

Apotekare Per Andersson Öhrvik
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

*Bidrog med sin kompetens men deltog ej vid mötet.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Omvärldsanalys för kardiovaskulär prevention – nya riktlinjer och metaanalyser

Peter M Nilsson, Joep Perk

Bedömning av kardiovaskulär risk

Annika Rosengren, Anders Hernborg

Skattning av risk för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes

Mats Eliasson

Lipidsänkande läkemedel i kardiovaskulär prevention

Olov Wiklund, Carl Johan Östgren

Läkemedel för att befrämja viktnedgång

Fredrik Nyström

Hypertoni

Thomas Kahan, Kristina Bengtsson Boström

Primärpreventiv trombocythämmande behandling

Anders Gottsäter, Mika Skeppholm

Tobaksavvänjning

Hans Gilljam



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Omvärldsanalys för kardiovaskulär prevention – nya riktlinjer och metaanalyser

Peter M Nilsson, Joep Perk

Sammanfattning

Under de senaste decennierna har dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar i Sverige före 75 års ålder mer än halverats. Vårt land räknas numera till lågriskzonen. Förklaringen ligger främst i en förbättrad folkhälsa men även landvinningar i terapin har spelat en viktig roll. Trots detta utgör dessa sjukdomar de vanligaste dödsorsakerna och därför spelar den preventiva farmakoterapien en fortsatt viktig roll i samspel med åtgärder för att främja hälsosamma levnadsvanor. Läkemedelsbehandling är vanligtvis indicerad vid förhöjt blodtryck, förhöjda blodfetter, diabetes mellitus och svårt tobaksberoende.

Det finns många internationella riktlinjedokument men de europeiska, amerikanska och även de nyligen publicerade engelska riktlinjerna är mest relevanta för svenska förhållanden. Dessa dokument har stora likheter. Man begränsar sig främst till att tidigt identifiera personer med förhöjd risk att drabbas av aterosklerotisk sjukdom och man föreslår riktvärden för behandlingen. Folkhälsoåtgärder berörs endast i ringa utsträckning.

Som metod för tidig och allmän riskbedömning inom Europa kvarstår SCORE-algoritmen som mest lämplig. I USA och England har egna modeller föredragits, vilket har medfört att en större del av deras befolkning än den i Sverige (där SCORE används) anses ha en förhöjd kardiovaskulär risk. Det finns få skillnader vad beträffar behandlingen av hypertoni, diabetes mellitus och tobaksberoende; valet av läkemedel och målvärden skiljer sig endast marginellt. En större skillnad är dock att man i de amerikanska riktlinjerna har tagit bort riktvärden för behandlingen av förhöjda blodfetter. Detta står i motsats till det europeiska dokumentet.

Flera studier har visat att avståndet mellan riktlinjernas målsättningar och utfallet i den kliniska vardagen förblir alltför stort. Därför efterlyses i denna omvärldsanalys en större följsamhet till de evidensbaserade rekommendationerna.

Inledning

Det pågår ett omfattande internationellt arbete med att ta fram riktlinjer för kardiovaskulär prevention, som det kan vara av värde att närmare känna till inför utarbetande av svenska riktlinjer.

Uppdaterade europeiska riktlinjer för kardiovaskulär prevention 2012

Detta dokument baseras på en systematisk litteraturgranskning av *5th Joint European Societies' Taskforce on Cardiovascular Disease (CVD) Prevention in Clinical Practice* där olika företrädare från nio europeiska organisationer samver-

kar (1). Vid värdering av den vetenskapliga evidensen använder man även metoden GRADE (2), vilket ger en större vikt åt populationsstudier. Nedanstående fem frågor ställs.

I. Vad är prevention?

Prevention definieras som "aktiviteter riktade såväl mot samhället som mot den enskilda individen för att utrota eller förminska förekomsten av kardiovaskulära sjukdomar och dess påverkan på hälsan".

II. Varför behövs prevention?

- Aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom förblir den främsta orsaken till förtida dödlighet i världen.
- Hjärt-kärlsjukdom drabbar både kvinnor och män: 42 % av kvinnorna och 38 % av männen i Europa, som avlider före 75 års ålder, dör i sådana sjukdomar.
- Prevention är effektiv: mer än 50 % av minskningen i koronarsjukdom som har skett sedan 1980-talet förklaras av förändringar av riskfaktorerna, främst nedgång i rökning, blodtryck och kolesterol, medan en mindre andel är relaterad till medicinska vårdförbättringar.

III. För vem behövs prevention?

Fyra nivåer av risk har definierats där man i gruppen med mycket hög risk återfinner de individer som tidigare beskrevs med begreppet "sekundär prevention":

- **Mycket hög risk:** vid redan känd kardiovaskulär sjukdom, diabetes mellitus med organskador och/eller minst en annan riskfaktor, svår kronisk njursjukdom och vid en förväntad kardiovaskulär dödlighet inom tio år enligt SCORE uppgående till 10 % eller högre.
- **Hög risk:** vid kraftigt förhöjda enskilda riskfaktorer (hyperlipidemi, hypertoni), diabetes utan organskador eller andra riskfaktorer, måttlig kronisk njursjukdom och vid en beräknad SCORE-risknivå från 5 % till 10 %.
- **Måttlig risk:** vid en risknivå enligt SCORE från 1 % till 5 %.
- **Låg risk:** vid en risknivå för 10-års kardiovaskulär dödlighet enligt SCORE mindre än 1 %.

För skattning av den sammanvägda kardiovaskulära risken rekommenderas SCORE-algoritmen som finns både som diagram och digitalt (www.heartscore.org). I denna europeiska databas finns uppgifter samlade från över 200 000 friska personer med minst tio års uppföljning. I algoritmen skattas 10-årsrisken för kardiovaskulär mortalitet på bas av ålder, kön, systoliskt blodtryck, totalkolesterol och rökning. SCORE-metoden utgör endast ett beräkningsstöd för den behandlande läkaren.

De flesta biomarkörerna har tyvärr visat sig endast marginellt kunna förbättra riskvärderingen. Vid måttlig risk kan hänsyn tagen till riskmarkörer som CRP, fibrinogen eller

homocystein ge en fördjupad kunskap. Samma gäller screening av plack eller mätning av intima-mediastjocklek i *arteria carotis*, beräkning av ankel/armindex och screening för förekomst av kalk i kranskärlen med CT-metodik. Vid obstruktiv sömnapné eller erektil dysfunktion bör en riskvärdering erbjudas. Slutligen bör man överväga att erbjuda en riktad riskscreening till män över 40 års ålder och kvinnor över 50 år eller post-menopausalt. En positiv familjehistoria för tidig kardiovaskulär sjukdom ökar riskskattningen.

”SCORE-metoden utgör endast ett beräkningsstöd för den behandlande läkaren”

IV. Hur bör prevention tillämpas i klinisk verksamhet?

Rökning är den enskilt viktigaste riskfaktorn; även passiv rökning ska undvikas. Patienter som röker bör alltid få råd om och stöd för att sluta röka. Hälsosamma kostvanor är en viktig del av preventionen (1).

Hypertoni

Tre nivåer (grad 1–3) anges i Tabell I, där råd om levnadsvanor för individer med grad 1- och 2-hypertoni först bör prövas innan man beslutar om att erbjuda behandling med läkemedel. Vid behandlingen anges som målvärde ett blodtryck under 140/90 mm Hg. Man finner att det inte finns kliniskt relevanta skillnader i blodtryckssänkande effekt mellan de vanligast förekommande antihypertensiva läkemedlen att uppnå målvärdet förblir viktigast. Allt fler patienter mäter sitt blodtryck själva vilket kan utgöra ett stöd i följsamheten till terapin.

Diabetes mellitus

Här rekommenderas som målblodtryck ett värde under 140/80 mm Hg. Metformin bör utgöra förstahandsval för patienter med typ 2-diabetes och statiner bör användas för att minska den kardiovaskulära risken. Vid hypertoni väljs i första hand en ACE-hämmare eller en angiotensin II-recep-

torblockerare (ARB). Profylaktisk behandling med acetylsalicylsyra bör endast ges till patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Hyperlipidemi

LDL-kolesterol utgör det viktigaste målet för behandling, med ett målvärde för patienter med mycket hög risk < 1,8 mmol/L (eller en minskning med minst 50 % från utgångsvärdet om målvärdet inte kan uppnås). För patienter med hög risk rekommenderas ett värde < 2,5 mmol/L och vid måttlig risk ett värde < 3 mmol/L. HDL-kolesterol bör inte vara mål för terapin men kan bidra till riskvärderingen. SCORE-tabellen har därför fått ett tillägg med en korrigering för HDL-kolesterol. Allmänt anses att kvinnor med ett värde < 1,2 mmol/L och män med ett värde < 1,0 mmol/L löper en ökad risk.

V. Var och av vem bör prevention erbjudas?

Här understryks allmänläkarens nyckelroll men man framhåller även engagerade sjuksköterskor i preventiva program. Man efterlyser ett större engagemang hos den medicinska professionen i kampen för en god kardiovaskulär folkhälsa, i enlighet med EU-deklarationen *Heart Health Charter* (3).

Uppdaterade amerikanska riktlinjer för kardiovaskulär prevention 2013

Nyligen har även de amerikanska riktlinjerna för prevention uppdaterats (4,5). Dessa stämmer i stora delar överens med ovanstående europeiska riktlinjer, men med ett fåtal undantag. Man har valt en egen *risk calculator* baserad på tidigare studier från Framingham där både mortalitet och morbiditet ingår. Insättande av statiner rekommenderas vid en risknivå över 7,5 % vilket motsvarar 2,5 % enligt SCORE. Detta skulle medföra en substantiell ökning av andelen i den friska befolkningen som bör erbjudas lipidsänkande behandling med statiner. LDL-kolesterol förblir även i dessa riktlinjer mål för lipidsänkande behandling, men man har tagit bort det tidigare målvärdet 1,8 mmol/L och ersatt det med begreppen ”hög-intensiv” och ”moderat-intensiv” behandling där befintlig kardiovaskulär sjukdom, graden av riskfaktorer och ålder styr valet av behandling. Behandling med de övriga lipidsänkande läkemedlen får en låg rekommendationsgrad.

Tabell I. Definitionen av klasser för blodtrycket (mm Hg) (1,6).

Klass	Systoliskt blodtryck		Diastoliskt blodtryck
Optimalt	< 120	och	< 80
Normalt	120–129	och/eller	80–84
Högt normalt	130–139	och/eller	85–89
Grad 1-hypertoni	140–159	och/eller	90–99
Grad 2-hypertoni	160–179	och/eller	100–109
Grad 3-hypertoni	≥ 180	och/eller	≥ 110
Isolerad systolisk hypertoni	≥ 140	och	< 90

Tabell II. Indikation på läkemedelsbehandling vid hypertoni (6).

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other RF	• No BP intervention	• Lifestyle changes for several months • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90
1–2 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90
≥ 3 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90
OD, CKD stage 3 or diabetes	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

Uppdaterade europeiska riktlinjer för hypertoni-behandling 2013

Nya riktlinjer för behandling av hypertoni har utgivits av *European Society of Hypertension* (ESH) samt av *European Society of Cardiology* (ESC) (6). Man har inkluderat evidensgradering för olika rekommendationer.

Epidemiologi och riskbedömning

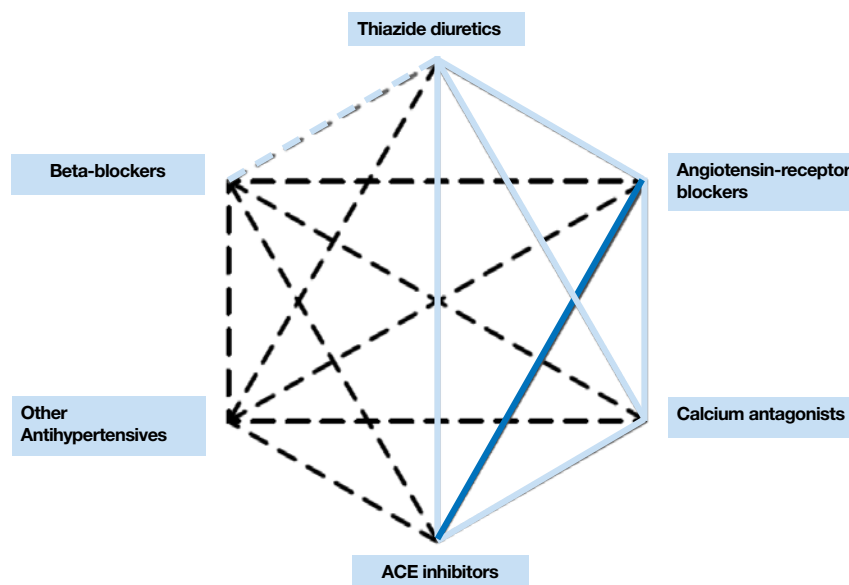
Här framhålls att mottagningsblodtryck är en viktig prediktor för kardiovaskulär sjukdom samt för njursjukdom. Man lyfter tydligt fram att pulstrycket också ger extra information hos personer över 50 års ålder. Ambulatoriskt blodtryck över 24 timmar och hembloodtryck nämns avseende koppling mellan blodtrycket utanför mottagningen och risk. Metabola syndromet har utgått som begrepp på grund av svårigheter att definiera och avgränsa detta i epidemiologiska sammanhang. Klassifikation av olika hypertoinivåer är oförändrad jämfört med tidigare. En riskskattningstabell (Tabell II) har sammanställts, inkluderande olika faktorer som bidrar till risk.

Man framhåller flera begränsningar i diagrammet, där risken kan underskattas. Detta gäller bland annat vid fetma och vid olika metabola riskmarkörer som förhöjt plasmaglukos, men också hos personer med sociala belastningsfaktorer eller som tillhör etniska minoriteter, vilket är nyheter.

Allmänna behandlingsaspekter

Det anges att initiering av blodtryckssänkande behandling bör ske i relation till graden av total kardiovaskulär risk. Detta åskådliggörs i Tabell II där man kan se att med stigande blodtryckskategori och ökande nivå av riskfaktorbörda så ökar behandlingsindikationen med läkemedel. Man förespråkar även en tidig introduktion av kombinationsläkemedel mot hypertoni, med stöd av tre väsentliga argument: (a) dessa ger en ökad följsamhet genom att en mindre mängd tabletter dagligen underlättar att dessa verkligen tas, (b) kombinationsbehandling främjar synergistiska läkemedelseffekter samt (c) risken för biverkningar minskar om mer måttliga doser av respektive läkemedel kan användas istället för hög dos i monoterapi. Vid ökad kardiovaskulär risk kan således fasta kombinationer av blodtryckssänkande läkemedel användas med stor fördel.

Det är inte lämpligt att rangordna läkemedel som första handsval eller inte. Tvärtom behövs många olika läkemedel för att klinikern ska kunna välja och till exempel kunna kombinera dessa, just för att antalet hypertoni-patienter är stort och varierande. Alla stora klasser av blodtryckssänkande läkemedel innefattar numera generikaalternativ varför behandlingen kan bli billig och ges till fler om indikation finns. Man har modifierat den kända behandlingsfiguren ”diamanten” något, som visar möjligheter för val av läkemedel samt kombinationer. Vissa kombinationer framhålls som särskilt rekommenderade, medan man varnar för kombination av läkemedel som interfererar med renin-angiotensinsystemet (RAS) (Figur 1).

Figur 1. Rekommenderad kombinationsbehandling vid hypertoni enligt ESH-ESC (6).

ACE = angiotensin-converting enzyme.

Possible combinations of classes of antihypertensive drugs. Light blue continuous lines: preferred combinations; light blue dashed line: useful combination (with some limitations); black dashed lines: possible but less well-tested combinations; dark blue continuous line: not recommended combination. Although verapamil and diltiazem are sometimes used with a beta-blocker to improve ventricular rate control in permanent atrial fibrillation, only dihydropyridine calcium antagonists should normally be combined with beta-blockers.

Behandlingsmål vid blodtrycksbehandling

Det yttersta behandlingsmålet är att minska den kardiovaskulära risken och om möjligt även reducera total mortalitet. Ett delmål på vägen är att kunna sänka blodtrycket till vissa uppställda mål gällande mottagningsblodtryck, eftersom det ännu inte finns studier som kan ange evidensbaserade mål för hembloodtryck eller ambulatoriska medelblodtrycksnivåer. Här har en förändring skett så att dokumentet nu anger en målnivå lägre än 140/90 mm Hg som eftersträvsansvärd för de allra flesta patienterna, även för dem med förhöjd risk, medan målet vid diabetes sätts till under 140/85 mm Hg. Detta är en påtaglig skillnad jämfört med det tidigare målet under 130/80 mm Hg för riskpatienter och diabetiker. Orsaken är att evidensgrunden för den tidigare rekommendationen varit svag men också att det finns misstankar, baserat på observationsstudier, om att en del patienter skulle kunna utsättas för en ökad kardiovaskulär risk vid mer intensifierad behandling, till exempel en diabetiker med lång diabetesduration eller påtaglig samsjuklighet.

”Livsstilsåtgärder rekommenderas som första steg”

Samtidigt bör man ha i åtanke att en individualiserad hänsyn gällande riskfaktorkontroll rekommenderas vid diabetes, där mer kan göras behandlingsmässigt hos yngre patienter med nyupptäckt diabetes medan större försiktighet bör iaktas hos äldre och skörare patienter.

Enligt de gemensamma europeiska riktlinjerna från 2012 (1) så finns stark evidens för klinisk nytta av sänkning av blodtryck hos äldre patienter med hypertoni, men i första

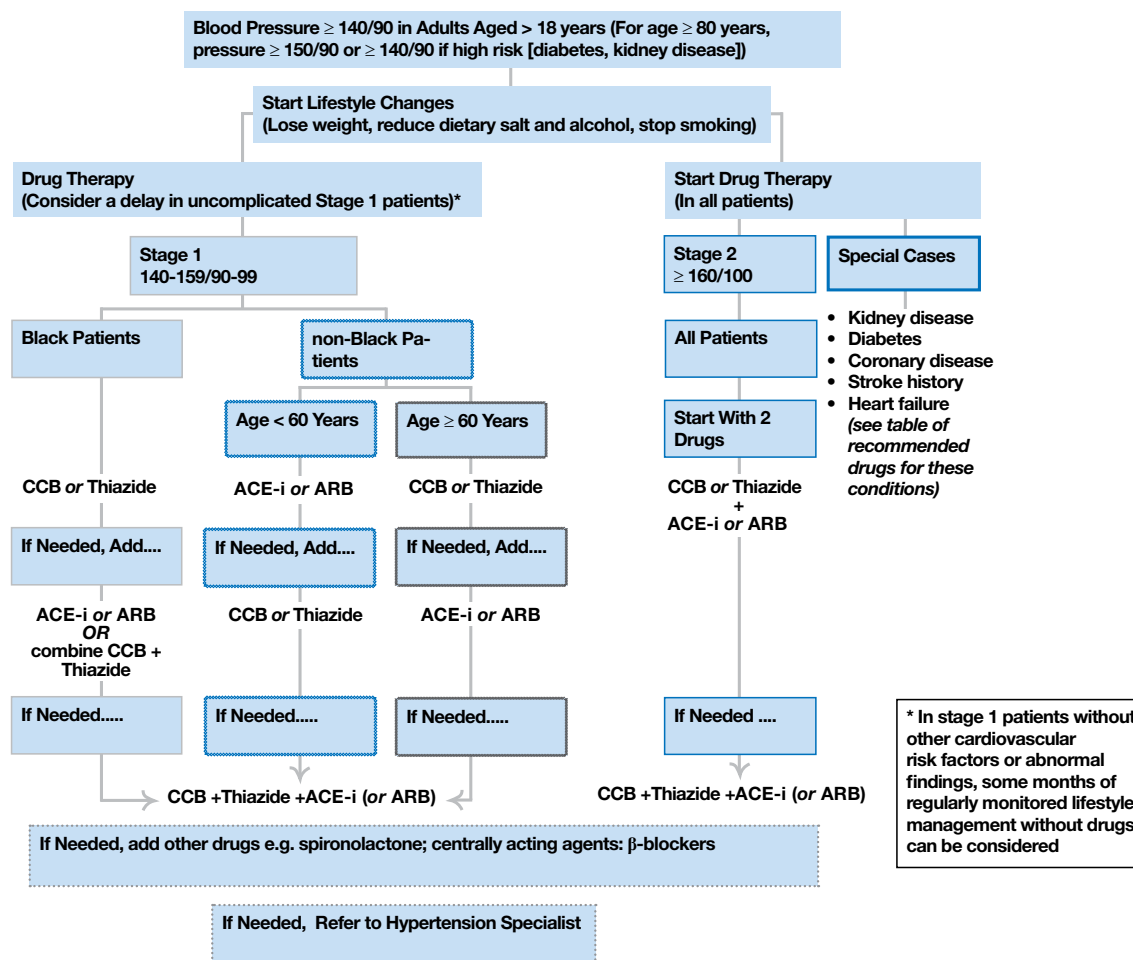
hand hos individer med systoliskt blodtryck ≥ 160 mm Hg, vars blodtryck reducerats till under 150 mm Hg men inte till 140 mm Hg. Av detta skäl ges en rekommendation om att sänka blodtrycket till omkring 150 mm Hg hos äldre individer med ett förhöjt blodtryck som tål denna behandling utan att få besvärande biverkningar.

Behandling med läkemedel

Livsstilsåtgärder rekommenderas som första steg. Bland läkemedel ser man att vissa av dessa kan ha speciella indikationer beroende på att olika former av samsjuklighet kan påverka valet, till exempel för användning av läkemedel som blockerar RAS för patienter med diabetes eller njursjukdom. Det finns i allmänhet ingen anledning att välja läkemedel enbart baserat på patientens kön eller ålder. Undantag finns: RAS-blockerare ska inte ges till gravida kvinnor på grund av risk för fosterskador.

Sammanfattningsvis utgör de nya europeiska riktlinjerna för hypertoni (6) ett viktigt steg framåt för att sammanfatta evidensläget samt revidera blodtrycksmål för vissa kategorier av riskpatienter, till exempel med diabetes. Detta avspeglar en försiktighetsattityd då man från observationsstudier vet att ett riktigt lågt systoliskt blodtryck under pågående behandling kan vara till nackdel för vissa bräckliga patienter. En mer individualiserad blodtrycksbehandling är därför något som kommit för att stanna, och detta liknar vad man talat om även inom diabetesområdet för behandling av hyperglykemi (7). Man bör notera att behandlingsvalet för läkemedel ser något annorlunda ut i nyligen utgivna riktlinjer från de internationella (ISH) och amerikanska hypertoni-sällskapen (AHS) (Figur 2) (8).

Figur 2. Rekommenderade behandlingsmöjligheter vid hypertoni enligt ISH och ASH (8), med tillstånd från ISH.



ACE-I: ACE-hämmare; ARB: angiotensin II-receptorblockerare; CCB: kalciumantagonister.

Risikfaktorkontroll vid nedsatt glukosmetabolism och typ 2-diabetes 2013

ESC och *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) har gett ut riktlinjer för att behandla riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom hos patienter med störd glukosmetabolism eller typ 2-diabetes (7).

Behandling av hyperglykemi för kardiovaskulär prevention

Man förespråkar en individualiserad och flexibel strategi avseende mål för behandling av hyperglykemi, med målvärde för $HbA_{1c} < 6,0\%$ för de flesta, men lägre än 7–8 % för äldre och sköra patienter med lång diabetesduration och hög grad av samsjuklighet.

Blodtrycksmålet vid typ 2-diabetes

Det tidigare rekommenderade blodtrycksmålet under 130/80 mm Hg i äldre riktlinjer har kritiserats för bristande evidensstöd, och istället har nya blodtrycksmål lanserats, till exempel $< 140/80$ mm Hg av ESC och andra organisationer 2012 (1), $< 140/80$ mm Hg för äldre och $< 130/80$ mm Hg för yngre diabetespatienter av *American Diabetes Association*

(ADA) 2013 (9), samt $< 140/85$ mm Hg av såväl ESH-ESC 2013 (6) samt ESC-EASD 2013 (7). Nyligen har man från USA rekommenderat målet $< 140/90$ mm Hg (8,10). Man kan använda de flesta antihypertensiva läkemedel för att nå detta blodtrycksmål samt förebygga kardiovaskulära komplikationer, ofta inom ramen för kombinationsbehandling, även om individuella patientfaktorer och tolerabilitet kan få styra terapivalet. Något man dock varnar för är att kombinera två läkemedelsklasser som båda blockerar RAS, på grund av negativa kliniska effekter (11,12). För ett fåtal patienter med resistent hypertoni kan även teknisk intervention övervägas, till exempel renal nervablation (13).

Målet för blodfetsreglerande behandling väsentligen oförändrat

Målet för kontroll av blodfetter, framför allt med fokus på reduktion av LDL-kolesterol, är ett värde $< 1,8$ mmol/L för högriskpatienter, och $< 2,5$ mmol/L för övriga. Statiner rekommenderas som förstahandsläkemedel medan övriga lipidsänkande läkemedel spelar en underordnad roll. Försöken att åstadkomma kardiovaskulär prevention via höjning av HDL-kolesterol har hittills väsentligen misslyckats.

Nytt stöd för statinbehandling vid hög kardiovaskulär risk

Under 2013 publicerade Cochrane-institutet en uppdatering av sin analys avseende primärpreventiv effekt av behandling med statiner (14). Baserat på en analys av 18 randomiserade studier och 56 934 patienter (varav 9 500 från rena diabetesstudier) kom man fram till att statinbehandling reducerade total mortalitet, kombinerade fatala och icke-fatala kardiovaskulära och koronara händelser samt stroke. Man angav att behandlingen var säker utan tecken till allvarliga biverkningar och dessutom sannolikt kostnadseffektiv samt med en möjlig positiv effekt på livskvalitet. Detta ligger väl i linje med en motsvarande analys från *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT)-nätverket, där man fann liknande primärpreventiva effekter, synliga över en bred skala från lägre till högre kardiovaskulär risk hos individen (15). Den samlade slutsatsen av dessa två viktiga sammanställningar anger att primärprevention med statiner, som numera är billiga på grund av generika, är effektiv, väsentligen säker från allvarliga biverkningar samt skulle kunna användas av breda grupper oavsett riskstatus.

Poly pill-strategin för kardiovaskulär prevention

En helt annan strategi än att inrikta sig på mätning och kontroll av olika riskfaktorer hos en individ är att tillämpa en mer generell behandlingsstrategi inom ramen för det som kommit att benämnas *poly pill*-modellen. På teoretiska grunder anses att omkring 80 % av alla fall av hjärtinfarkt och stroke skulle kunna förebyggas på detta sätt (16). Till dess evidens har samlats för att styrka värdet av *poly pill* bör nuvarande riktlinjer gälla om bedömning av total (absolut) kardiovaskulär risk och åtgärder mot individuella riskfaktorer då behandlingsindikation finns.

Referenser

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012;33:1635–701.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924–6.
- Resolution on action to tackle cardiovascular disease. Brussels: European Parliament, 2007 Procedure: 2007/2601(RSP).
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24222016.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24222018.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281–357.
- Authors/Task Force Members, Rydén L, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035–87.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community: A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013 Dec 17. doi: 10.1111/jch.12237. [Epub ahead of print].
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care 2013;36:S11–S66.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2013 Dec 18. doi: 10.1001/jama.2013.284427. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24352797.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372:547–53.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al; ALTITUDE Investigators. Renal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204–13.
- Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International Expert Consensus Statement: Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013 Sep 6. doi:pii: S0735-1097(13)05092-4. 10.1016/j.jacc.2013.08.1616. [Epub ahead of print].
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;(1):CD004816.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581–90.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003;326:1419.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Bedömning av kardiovaskulär risk

Annika Rosengren, Anders Hernborg

Sammanfattning

I Sverige har den åldersspecifika kardiovaskulära dödligheten halverats på bara de senaste 15 åren. Sverige har gått från att vara ett högriskland i Europa till ett lågriskland. Senareläggningen av de kardiovaskulära dödsfallen står för nästan hela ökningen av medellivslängden under de senaste decennierna. Andelen män och kvinnor som slutligen dör av hjärt-kärlsjukdom ligger idag kring 40 %. Prevention idag ägnar sig mer åt den sammanvägda absoluta risken för hjärt-kärlsjukdom utifrån de vanligaste riskfaktorerna än åt enskilda riskfaktorer. SCORE (med kända brister) bedöms som det idag lämpligaste instrumentet för att beräkna 10-årsrisken för död i hjärt-kärlsjukdom i Sverige hos personer utan känd aterosklerotisk kärlsjukdom. Risksiffran ger en anvisning om hur stor absolut riskminskning en person kan förvänta av en läkemedelsbehandling som sänker blodtryck och/eller blodfetter. Genom att åldern är den starkaste riskfaktorn blir som regel den absoluta vinsten med läkemedelsbehandling högre hos de äldre. Yngre har oftast en låg SCORE-risk trots riskfaktorer. SCORE kan då användas för att visa hög absolut risk på sikt, något som kan motivera till levnadsvaneförändringar. SCORE-tabellen behöver regelbundet uppdateras på grund av minskande dödlighet. En SCORE-tabell för Sverige presenteras. I texten anges när riskfaktorscreening bör göras på enskilda individer. Risken kan graderas i fyra nivåer: låg, måttlig, hög och mycket hög motsvarande en 10-års mortalitetsrisk på: < 1 %, 1–5 %, 5–10 % och > 10 %. Läkemedel erbjuds till de allra flesta i de två högsta riskgrupperna.

Variation i hjärt-kärlsjukdomar

Hjärt-kärlsjukdomarna varierar påtagligt i förekomst, både i tid och rum. Framför allt gäller det de snabba förändringar som ses i insjuknande och i dödlighet. I de flesta västländer sjunker nu dödligheten i till exempel hjärtinfarkt och kranskärlsjukdomar påtagligt – i Sverige har dödligheten både hos kvinnor och män < 75 år sjunkit med mer än hälften bara från 1997 fram till 2012. Insjuknandet har inte minskat riktigt lika snabbt. Sverige har gått från att vara ett högriskland i Europa till ett lågriskland idag, jämförbart med medelhavsländer (Figur 1).

Lika påtaglig som variationen mellan olika geografiska lokaliseringar och tidpunkter är variationen mellan olika individer. I INTERHEART-studien med data från 15 000 hjärtinfarkter och lika många kontroller från 52 länder i hela världen kunde över 90 % av fallen förklaras av nio enkla faktorer – rökning, höga blodfetter, högt blodtryck, diabetes, bukfetma, stress, för låg fysisk aktivitet, för lite grönsaker samt alkohol (1). Var och en av riskfaktorerna ökade risken endast måttligt, medan kombinationer av riskfaktorer ökade risken mångfaldigt.

Traditionellt har prevention ägnats åt enskilda riskfaktorer som rökning, högt blodtryck, höga blodfetter eller diabetes. Numera strävar man efter en helhetssyn som utgår från att kardiovaskulära sjukdomar har en multifaktoriell etiologi, där de enskilda riskfaktorerna förstärker varandra. När man inom den medicinska professionen ska bedöma individuell risk utgår man därför inte bara från enskilda riskfaktorer, eftersom de flesta som utvecklar sjukdom har en konstellation av riskfaktorer som var och en bara ger en måttlig förhöjning av risken men som tillsammans interagerar och kan ge en kraftig ökning.

En fortsatt sänkning av den förtida hjärt-kärlsjukligheten kräver både en bred populationsstrategi och en kompletterande högriskstrategi: å ena sidan hälsofrämjande insatser genom politiska beslut och folkhälsosatsningar mot rökning, saltrestriktion i livsmedel, riktade livsmedelssubventioner och främjande av fysisk aktivitet, å andra sidan en tidig upptäckt och handläggning av individer med förhöjd risk för kardiovaskulär sjukdom. Detta dokument avser läkemedelsbehandling som del i högriskstrategin.

Riskskattning hos den enskilda friska individen

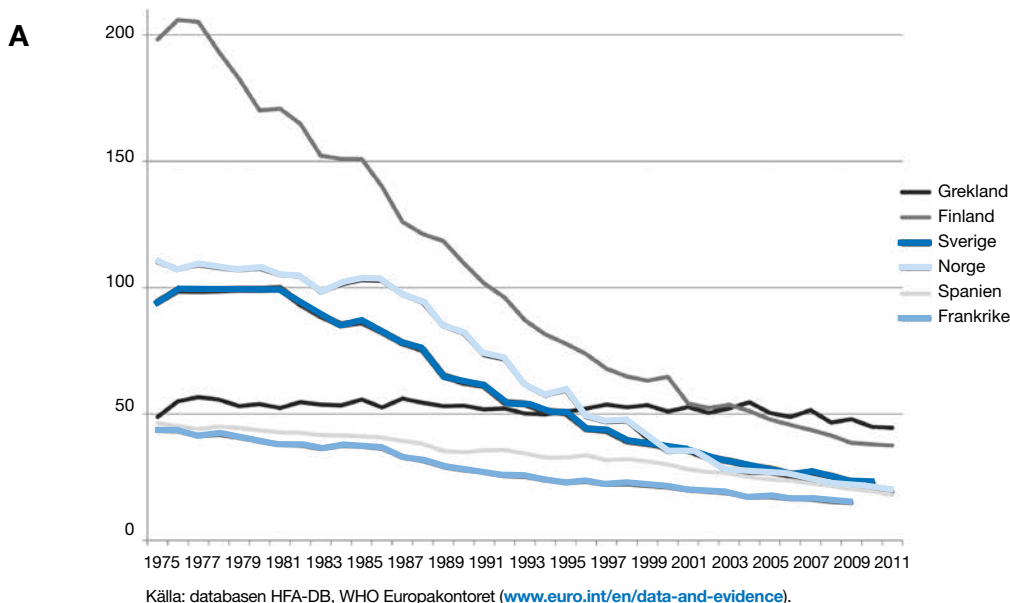
Risikfaktorer som måttligt förhöjt blodtryck eller blodfetterubbningsger i princip inga symtom som i sig kräver medicinering, och alla typer av individuella interventioner syftar därför till att förbättra prognosen utan att personen i fråga upplever någon förbättring av sin livskvalitet. Ibland förespråkas att man ska ge förebyggande behandling med till exempel en statin till i princip alla över en viss ålder. Någon allmän acceptans för ett sådant förhållningssätt finns för närvarande inte. I avsaknad av mer handfast evidens förblir en riskskattning av den enskilda individen en hörnsten i den individbaserade preventionen och i bedömningen av när läkemedel kan bli aktuella.

Livstidsrisken för kardiovaskulär sjukdom är hög. I Framingham-studien (2) beräknade man att 52 % av alla män och 39 % av alla kvinnor drabbades av symtom eller död av kardiovaskulära orsaker räknat från 50 års ålder. I en svensk population av män födda 1915–1925 drabbades 52 % av antingen hjärtinfarkt, stroke eller död i kranskärlssjukdom från cirka 50 till cirka 85 års ålder (3). Nutida kohorter av svenska män och kvinnor har lägre risk, mycket tack vare sjunkande kolesterolnivåer och färre rökare. Även om risken i populationen har minskat i takt med att riskfaktorbördan minskat i befolkningen, innebär förhöjda riskfaktorer hos den enskilda individen fortfarande en ökad risk vilket innebär ställningstagande till medicinering. En metaanalys av ett antal populationer från USA (4) visade i princip identisk absolut risk för samma riskfaktorprofil hos äldre och yngre födelskohorter.

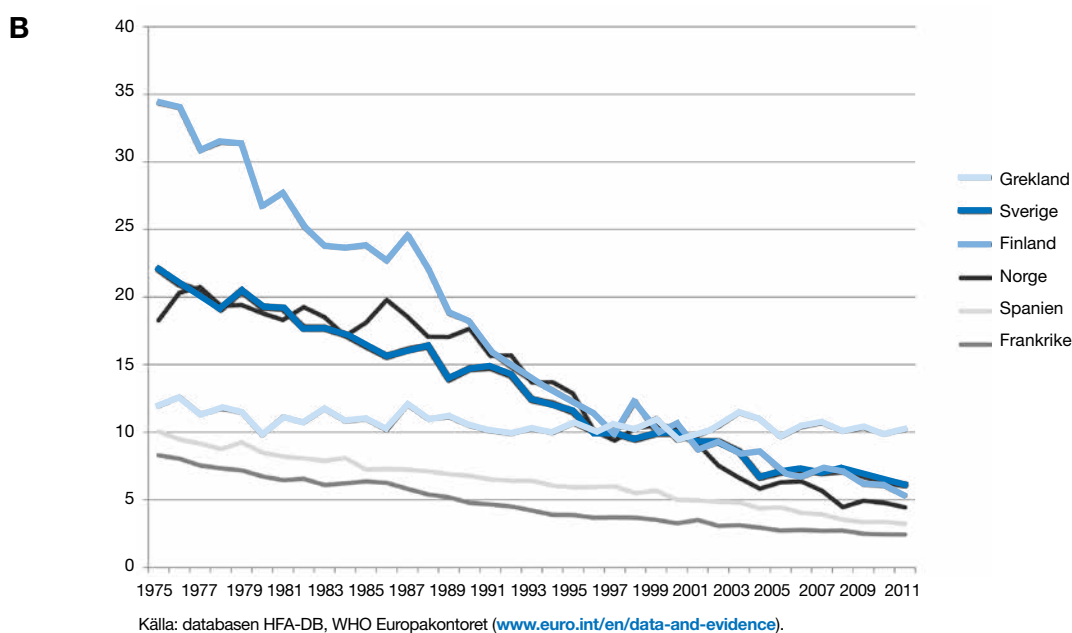
Olika system har använts för att med hjälp av olika kombinationer av riskfaktorer skatta den individuella risken som ett stöd för beslut om behandling. Det mest kända bygger på data från Framingham-studien (2). Detta system bygger

Figur 1. De nordiska länderna har gått från "högriskländer" till "lågriskländer" såsom medelhavsländer under senare decennier. Dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom, män (A) och kvinnor (B) < 65 år, per 100 000 invånare och år i några europeiska länder 1975–2011.

Dödsfall i ischemisk hjärtsjukdom 1975–2011 i några europeiska länder. Antal dödsfall per 100 000 invånare/år. Män < 65 år.



Dödsfall i ischemisk hjärtsjukdom 1975–2011 i några europeiska länder. Antal dödsfall per 100 000 invånare/år. Kvinnor < 65 år.



på data från en ganska liten nordamerikansk population och ansågs därför av detta och av andra skäl inte särskilt tillämpligt för europeiska förhållanden. På initiativ av Europeiska kardiologföreningen och med stöd från EU startades därför ett projekt – SCORE – som publicerades 2003 (5). SCORE-projektet använde sig av data från tolv europeiska prospektiva studier med tio års uppföljning av över 200 000 personer (43 % kvinnor). Samma diagram kunde inte användas i alla länder för att riskkurvorna var parallellförskjutna, däremot stämde riskfaktorkoefficienterna väl överens.

Eftersom data i SCORE var baserade på äldre studiepopulationer och dödligheten i kardiovaskulära sjukdomar hela tiden sjönk gjordes en uppdaterad svensk version, med användning av dödlighetsdata från 1999, som publicerades i Läkartidningen 2004 (6). Liksom tidigare versioner av SCORE baseras denna på fem enkla variabler – ålder, kön, systoliskt blodtryck, serumkolesterol och rökning. Bestämning av totalrisk för kardiovaskulär sjukdom ger vägledning om aktiv behandling även vid måttliga förhöjningar av flera riskfaktorer.

SCORE-skattningen är framför allt avsedd som ett hjälpmedel för bedömning av i övrigt subjektivt hjärt-kärlfriska personer. För individer med känd kardiovaskulär sjukdom eller diabetes tillämpas andra riktlinjer för behandling. Man bör komma ihåg att de flesta av skattningstabellerna, typ SCORE, ger ett ganska grovt mått på risken. Uppgifter saknas som regel för hur många i kohorterna som fått läkemedel mot hypertoni och/eller blodfetter.

Det är viktigt att förstå att beslut om farmakologisk behandling sällan kan baseras på enskilda tröskelvärden för blodtryck eller kolesterol (undantaget extremt höga nivåer, se respektive kapitel). Likaså är det viktigt att inse att förekomsten av andra faktorer, till exempel ärftlighet, bukfetma, stress, inaktivitet, höga triglycerider, glukosintolerans och förekomst av inflammatoriska systemsjukdomar (för att bara nämna några) ökar risken.

På en del håll har man börjat använda apolipoproteiner i stället för totalkolesterol, LDL och HDL. Någon övertygande fördel med apolipoproteiner har inte visats och några validerade risktabeller, typ SCORE, med apolipoproteindata finns ännu inte. Även om apolipoproteiner innebär vissa teoretiska fördelar, kanske också analystekniskt, förefaller knappast en övergång till analys av apolipoproteiner som någon nämnvärd vinst i nuläget.

I den svenska versionen av SCORE förbättrade inte tillägg av HDL-värden (*high density lipoproteins*) prediktionen utöver totalkolesterol (7). Det förefaller dock rimligt att förekomsten av lågt HDL-kolesterol ökar indikationen för medikamentell intervention i gränsfall. Detsamma gäller vid förhöjda triglycerider, speciellt hos kvinnor. Samma förhållningssätt kan tillämpas för andra riskfaktorer.

Förekomsten av förhöjda inflammationsmarkörer har föreslagits kunna förbättra prediktionen. En stor metaanalys visade dock att tillägg av till exempel CRP eller fibrinogen hos personer med måttlig risk skulle kunna förebygga en enda kardiovaskulär händelse under tio års tid för 400 till 500 screenade personer (8).

Nyckelbudskap från de europeiska riktlinjerna 2012 (9)

- Hos synbarligen friska personer beror risken för kardiovaskulär sjukdom på flera samverkande riskfaktorer.
- Ett riskskattningssystem som SCORE kan användas för att fatta logiska beslut om behandling och kan bidra till att undvika såväl över- som underbehandling.
- Vissa individer har mycket hög risk och där är behovet av ytterligare riskfaktorvärdering inte stort eftersom intensiv riskfaktorintervention ändå är motiverad.
- Hos yngre personer kan en låg absolut risk ändå vara förenlig med en hög relativ risk, och där kan en visualisering via SCORE-utfall vid högre ålder vara till hjälp för att övertyga vederbörande om behovet av intensiva livsstilsförändringar (för att minska risken).
- Även om kvinnor i ett 10-årsperspektiv har lägre risk än män betyder det endast att sjukdomen uppträder i ett senare skede.
- Alla riskskattningssystem är grova och kräver kunskap om inverkan av ytterligare faktorer.

- Effekten av andra faktorer som påverkar risken kan kvantifieras med hjälp av elektroniska riskskattningssystem som till exempel HeartScore (www.heartscore.org).
- Skattningen av total risk utifrån flera riskfaktorer medger flexibilitet; om en riskfaktor inte kan påverkas kan risken minska genom att man arbetar mer intensivt med andra faktorer.

”De flesta skattningstabellerna, av typ SCORE, ger ett ganska grovt mått på risken”

När skattar man risk?

Alla patienter som redan har drabbats av hjärtinfarkt eller stroke eller som har diabetes, anses vara högriskindivider och handläggs enligt de riktlinjer som utarbetats för dessa tillstånd. Prospektiva studier har visat att de nämnda riskfaktorerna har betydelse även för dessa grupper.

I princip rekommenderas riskfaktorscreening för män över 40 år och kvinnor över 50 års ålder, eller efter menopaus. Det svenska sjukvårdssystemet innefattar inte generell riskfaktorscreening men de flesta personer uppsöker primärvården åtminstone någon gång under en tvåårsperiod.

Riskfaktorscreening bör föreslås om:

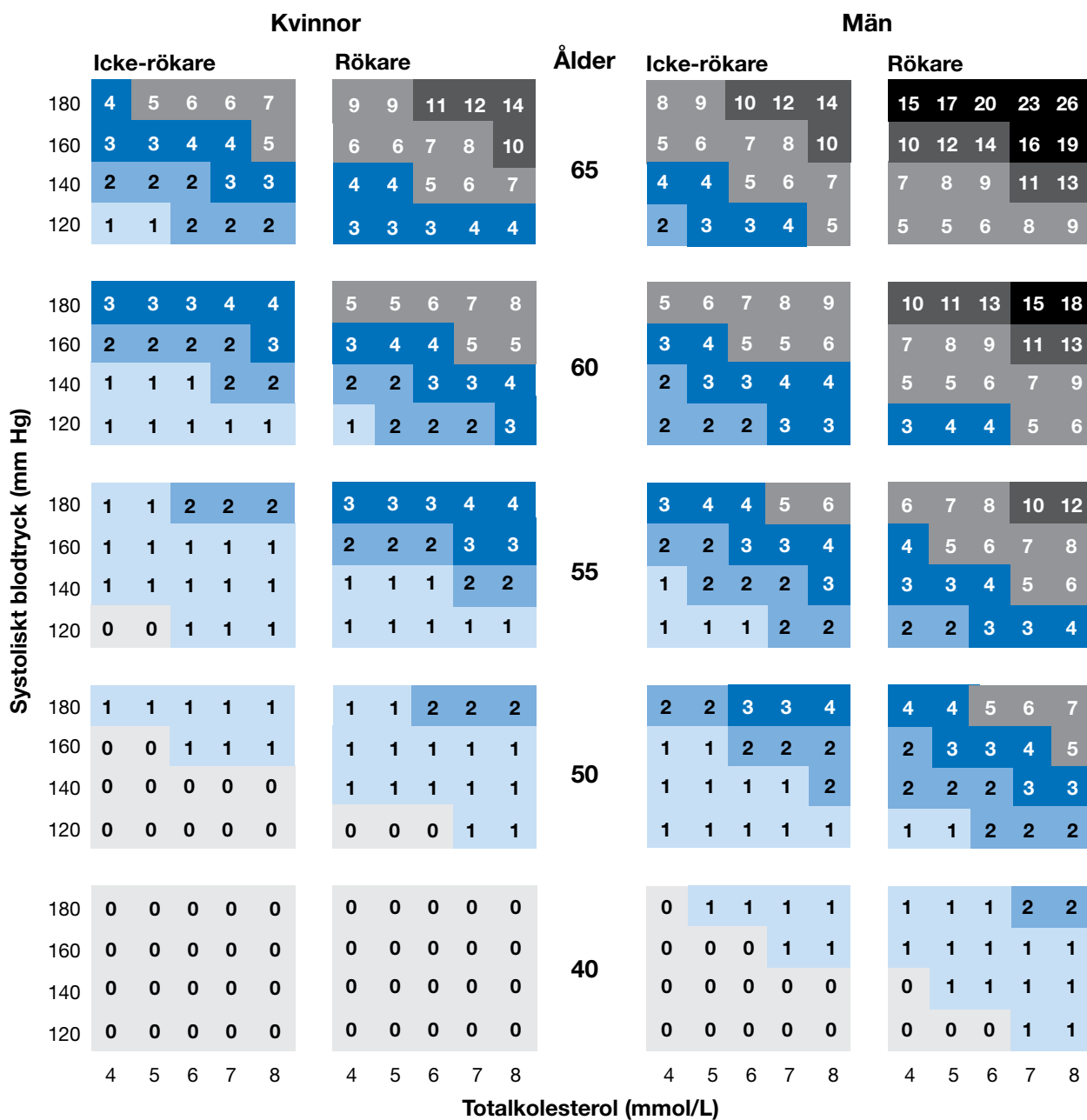
- Personen ber om det.
- Om det föreligger en eller flera riskfaktorer som högt blodtryck, rökning, övervikt/fetma, eller inaktivitet.
- Vid känd ärftlighet för kardiovaskulär sjukdom eller hyperlipidemi.
- Symtom som tyder på kardiovaskulär sjukdom, till exempel misstänkt angina pectoris.

SCORE-modellen (Figur 2) använder sig av risken för kardiovaskulär död inom tio år som primär manifestation som effektvariabel. I begreppet kardiovaskulär död ingår död i kranskärslsjukdom, stroke, aortaaneurysm eller annan aterosklerotisk sjukdom. Andra riskskattningssystem beräknar ofta enbart risken för hjärtinfarkt men inkluderar då även icke-fatala fall. Användningen av till exempel icke-fatal hjärtinfarkt är dock inte utan problem eftersom definitionen av akut hjärtinfarkt ständigt genomgår förändringar, och det blir då svårt att rekalkulera prediktionen. System som inte tar hänsyn till förändringar i sjukdomsförekomst kommer att underskatta risken i länder som uppvisar en ökning i mortaliteten och överskatta risken i de länder där dödligheten minskar. Sverige hör till de senare länderna med en minskning på över 50 % sedan mitten av 1990-talet.

Personer med en beräknad risk för kardiovaskulär död på 5 % inom tio år anses ha förhöjd risk. För dessa personer gäller intensiv riskfaktorintervention och ofta erbjudande om läkemedel. Indikationen för läkemedel ökar med stigande risk och är alltid aktuell vid risknivåer på 10 % eller däröver. Indikationen för läkemedel är dock oftast inte absolut och som vid all annan läkemedelsbehandling är det patientens egen inställning som är avgörande. Metoder för riskkommunikation sjukvård-patient behöver förbättras.

Figur 2. Det svenska SCORE-diagrammet preliminärt uppdaterat till aktuell mortalitet; färgerna indikerar hela riskskalan från låg risk (ljusgrått) respektive till mycket hög risk (svart).

SCORE-modellen



With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines.
 Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

En ökad risk för död i kardiovaskulär sjukdom medför automatiskt ökad risk även för icke-fatala händelser, vilket är klart relevant för till exempel stroke där även en lindrig stroke kan påverka livskvaliteten avsevärt. Olika beräkningar har använts för att försöka skatta risken för icke-fatala händelser, och man har kommit fram till att 5 % risk för en fatal första händelse motsvarar 10–25 % risk för en fatal eller icke-fatal första händelse. Dock är de riskfaktorer som ingår i SCORE-modellen betydligt bättre på att prediktera icke-fatal och fatal hjärtinfarkt än stroke hos medelålders personer (9).

Äldre och yngre

Äldre personer har hög risk även vid en i övrigt gynnsam riskfaktorprofil. Även om prevention med läkemedel mot till exempel högt blodtryck och lipidrubbningar har gynnsam effekt även hos äldre, kan det vara rimligt med en något mer restriktiv hållning än hos yngre. Detta gäller speciellt vid multisjuklighet och om man har många andra läkemedel, eftersom de studier vi bygger vår kunskap på ofta har exkluderat dessa kategorier.

Att basera riskskattningen hos yngre på SCORE kan vara problematiskt då dessa ofta har en låg absolut risk inom en 10-årsperiod trots höga värden på vissa riskfaktorer. Genom extrapolering till 65 års ålder kan modellen användas för att illustrera hur risken blir på sikt vid oförändrade riskfaktorer och därigenom motivera levnadsvaneförändring och i vissa utvalda fall också läkemedelsprevention även om risken på 10 års sikt är låg. Som ett alternativ kan man i stället skatta den relativa risken om man använder Figur 3. Till exempel har en person som röker, med ett systoliskt tryck på 160 mm Hg och ett totalkolesterol på 6 mmol/L en sex gånger högre risk att dö i kardiovaskulär sjukdom än en jämnårig rökfri person med låga värden. Denna modell kan även vara värdefull för riskskattningen hos kvinnor då dessa har en lägre kardiovaskulär risk jämfört med män i samma åldersgrupp.

Riskkategorier

Mycket hög risk

- Dokumenterad tidigare kardiovaskulär sjukdom (sekundärprevention)
- Diabetes med förekomst av minst en riskfaktor och/eller tecken på organskada
- Njursvikt med GFR < 30 mL/min/1,73 m² kroppsyta
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE ≥ 10 %

I de europeiska riktlinjerna har man inte tagit ställning till fynd av asymtomatiska plack och stenoser i kranskärl eller karotider hos friska. Dock är förekomsten av plack i kranskärlen hos medelålders och äldre mycket hög.

Hög risk

- Markant förhöjning av enskilda riskfaktorer som kolesterol eller blodtryck (se riktlinjer för respektive tillstånd)
- Diabetes utan förekomst av ytterligare riskfaktorer eller tecken på organskada
- Njursvikt med GFR 30–59 mL/min/1,73 m² kroppsyta
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE 5–10 %

Måttlig risk

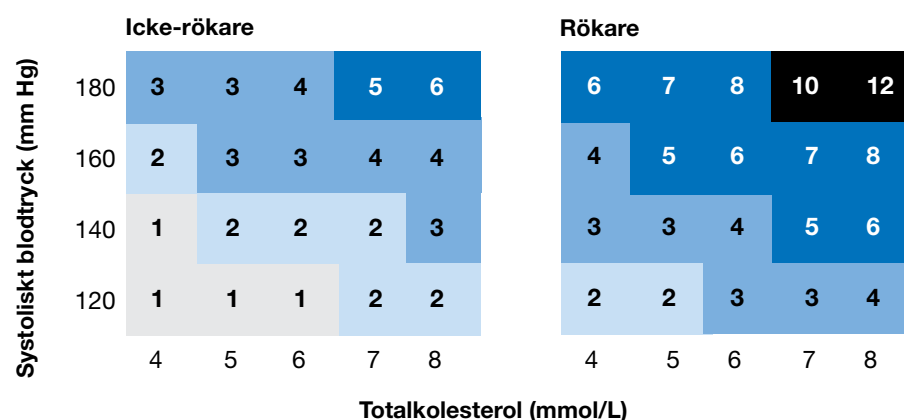
En stor andel av medelålders individer befinner sig i denna kategori. Risken påverkas av andra faktorer, se ovan.

- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE 1–5 %

Låg risk

- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE < 1 %

Figur 3. Relativ risk för 10-års kardiovaskulär mortalitet.



With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines.
Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

Skattning av risk – att skjuta på rörligt mål...

Den initiala SCORE-modellen för Sverige baserades på att Sverige, liksom ett antal andra nordeuropeiska länder, fram till för ett par decennier sedan räknades som ett högriskland, jämfört med till exempel medelhavsländerna i Europa. Sedan dess har den åldersspecifika dödligheten i kranskärslsjukdom mer än halverats och man har också sett en kraftig minskning i andelen som dör i stroke. I en publikation från 2004 (6) justerades de publicerade europeiska riskdiagrammen till nationell nivå med hjälp av dödligheten i koronarsjukdom och stroke från 1999 samt motsvarande riskfaktorprofil från svenska populationsstudier. En ny uppdaterad SCORE-tabell för Sverige är när detta skrivs under planering.

Referenser

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
2. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89–92.
3. Giang KW, Björck L, Novak M et al. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:1068–74.
4. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–9.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
6. Wilhelmsen L, Wedel H, Conroy R, et al. Det svenska SCORE-diagrammet för kardiovaskulär risk. *Läkartidningen* 2004;101:1798–801.
7. Wilhelmsen L, Wedel H. Nya europeiska diagram för bedömning av kardiovaskulär risk. *Läkartidningen* 2003;100:2764–6.
8. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310–20.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.

Skattning av risk för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes

Mats Eliasson

Diabetes är förenat med en upp till fördubblad mortalitet, huvudsakligen i kardiovaskulär sjukdom. Patienter med diabetes har en risk för hjärtinfarkt och stroke som tilltar med längre sjukdomsduration, högre debutålder och långsiktig otillräcklig glukoskontroll. Effekten av rökning, hyperkolesterolemi och högt blodtryck är additiv till den risk som diabetes i sig själv utgör. Tecken på njurskada i form av ökat albuminläckage i urin eller lågt GFR är den viktigaste markören för ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död vid diabetes. Skattning av risk för mikrovaskulära komplikationer berörs inte i detta avsnitt.

Vid debuten av diabetes är risken inte förhöjd till följd av diabetes i sig, utan betingas av traditionella riskfaktorer, på samma sätt som hos personer utan diabetes (1,2). Först efter längre tid är risken påtagligt ökad. Tidigare studier som visade att patienter med nydebuterad typ 2-diabetes har lika hög risk som personer utan diabetes som haft en hjärtinfarkt stämmer inte med resultaten från 2000-talet och modern diabetesvård (2). Det finns därför inte stöd för riktlinjerna från ESC som hävdar att alla personer med diabetes över 40 år har hög risk (ingen riskfaktor) eller mycket hög risk (med minst en riskfaktor).

Flera aktuella systematiska översikter redovisar att modeller för riskskattning som är specifika för patienter med diabetes har fördelar framför att använda sådana som baseras på hela befolkningen (3,4). Sådana modeller måste vara baserade på aktuella patientmaterial, vilket understryks av att den mest rekommenderade modellen för riskskattning, UKPDS Risk Engine, i en analys från 2014, överskattade risken för kranskärslsjukdom med en faktor 3–5 (5).

Nationella Diabetesregistret (NDR) har redovisat studier baserade på data mellan 2002 och 2007 (6–8) och konstruerat modeller för riskskattning för både typ 1- och typ 2-diabetes som finns tillgängliga på www.ndr.nu/risk/. Modellerna är validerade i ett oberoende material, men även det från NDR. Även om inga ytterligare valideringar har gjorts i andra populationer är det av stor vikt att riskskattningarna är utförda på svenska patienter och i modern tid. I framtiden kan NDR automatiskt generera en riskskattning och beräkna hur stor andel av riskökningen som beror på faktorer som kan modifieras, vilket påtagligt ökar användbarheten i klinisk vardag.

”Diabetes är förenat med en upp till fördubblad mortalitet, huvudsakligen i kardiovaskulär sjukdom”

Till skillnad från SCORE redovisas i NDR risk för hjärt-kärlhändelser (koronarsjukdom och stroke) över fem år, inte kardiovaskulär död över tio år. Det finns inga tillförlitliga metoder för att konvertera mellan dessa två mått, men de flesta studier visar 3–5 gånger fler händelser än dödsfall. NDR:s egen riskgruppering baseras på percentilfördelningen och blir därför olika för typ 1- respektive typ 2-diabetes. Modellerna är giltiga mellan 30 och 65 år för typ 1-diabetes, och 30–75 år för typ 2-diabetes.

Tabell 1. Exempel på riskskattning med NDR:s Riskmotor. 5-årsrisk för kardiovaskulär händelse vid typ 1- och typ 2-diabetes. "Grupp" och "SCORE" anknyter till ESC:s guidelines.

Typ 1															
Ålder	Kön	Duration	HbA1c	Systoliskt BT	Kolesterol	HDL	Rökning	Makroalbuminuri	CVD	5-årsrisk	"Grupp"		"SCORE"		
40	M	17	63	135	5,1	1,2	N	N	N	2 %	Låg		<1 %		
40	M	30	70	135	6	1	J	N	N	7 %	Måttlig		1-5 %		
50	M	30	70	140	6	1	J	N	J	16 %	Hög risk		5-10 %		
60	M	30	70	140	6	1	J	N	J	25 %	Mycket hög risk		>10 %		
60	M	40	70	140	4	1	J	N	J	26 %	Mycket hög risk		>10 %		
60	M	40	70	140	3,3	1	J	N	J	23 %	Mycket hög risk		>10 %		
Typ 2															
Ålder	Kön	Duration	HbA1c	Systoliskt BT	Kolesterol	HDL	Rökning	Makroalbuminuri	CVD	Mikroalbuminuri	Föräxelslmmr	BMI	5-årsrisk	"Grupp"	"SCORE"
70	M	7	61	135	5	1	N	N	N	N	N	28	15 %	Hög risk	5-10 %
70	M	7	61	140	6	1	J	N	N	N	N	28	22 %	Mycket hög risk	>10 %
70	M	7	61	140	4	1	J	N	N	J	N	28	22 %	Mycket hög risk	>10 %
70	M	7	61	140	3,3	1	J	N	N	J	N	28	20 %	Hög risk	5-10 %

Med tanke på att yngre personer med typ 1-diabetes kommer att leva många år med sin sjukdom och att riskskattningen enbart utvärderat fem års uppföljning, bör man, precis som med SCORE, också värdera hur risken ser ut om individen skulle vara till exempel 60 år. Annars kan livstidsrisken underskattas.

Riskstratifiering enligt NDR:s riskskattning (baseras på percentilfördelningen)

Typ 1-diabetes

- Medelhög risk = 5–7,5 % risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom över 5 år
- Hög risk = mer än 7,5 % risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom över 5 år

Typ 2-diabetes

- Medelhög risk = 10–15 % risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom över 5 år
- Hög risk = mer än 15 % risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom över 5 år

Grovt räknat kan en 10 % risk för kardiovaskulär död över 10 år ("mycket hög risk" enligt SCORE) sägas motsvara 15–25 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år. På samma sätt kan 5 % risk ("hög risk" enligt SCORE) sägas motsvara 7,5–12 % och en > 1 % risk ("måttlig risk" enligt SCORE) sägas motsvara > 2–5 %.

"Ålder och sjukdomsduration har en framträdande roll, liksom förekomsten av njurskada"

Riskstratifiering baserat på NDR för att harmonisera med SCORE:s riskgrupper

- Måttlig risk = 2–8 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år
- Hög risk = 8–20 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år
- Mycket hög risk = mer än 20 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år

Några exempel på riskskattningen baserade på kliniska karakteristika framgår av Tabell I. Ålder och sjukdomsduration har en framträdande roll, liksom förekomsten av njurskada.

I Tabell I framgår också att vid typ 1-diabetes leder en sänkning av total kolesterol från 4 till 3,3 mmol/L (ungefär en sänkning av LDL från 2,5 till 1,8 mmol/L) till en absolut riskminskning för hjärt-kärlhändelser över fem år med 3 procentenheter; från 26 till 23 %. Vid typ 2-diabetes predikteras på samma sätt en absolut riskminskning med 2 procentenheter; från 22 till 20 %. Detta motsvarar en minskad risk enligt SCORE för kardiovaskulär död på cirka 1 procentenhet över tio år för patienter med typ 1-diabetes och < 1 procentenhet för patienter med typ 2-diabetes, vilket ger en uppskattning av förväntad patientnytta vid en sänkning av målvärde för LDL från 2,5 till 1,8 mmol/L.

Sammanfattningsvis bör inte SCORE eller ESC:s riskgruppering användas vid diabetes i Sverige. NDR:s riskskattning ger en mer tillförlitlig grund för riskvärdering och bör användas. Fortsatt metodutveckling, bättre pedagogiska instrument och valideringar i nya grupper kommer att ge diabetesvården allt bättre underlag för en dialog med patienter kring riskfaktorbörda och vilka insatser, läkemedel eller ändrade levnadsvanor, som kan ge störst nytta.

Referenser

1. Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, et al. Impact of sex and age at onset of diabetes on mortality from ischemic heart disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:144–8.
2. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686–95.
3. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Comparative performance of diabetes-specific and general population-based cardiovascular risk assessment models in people with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2013;39:389–96.
4. van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360–9.
5. Bannister CA, Poole CD, Jenkins-Jones S, et al. External validation of the UKPDS risk engine in incident type 2 diabetes: a need for new type 2 diabetes-specific risk equations. *Diabetes Care* 2014;37:537–45.
6. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, et al. Swedish National Diabetes R. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med* 2011;28:1213–20.
7. Zethelius B, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes, from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:276–84.
8. Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, et al. [Risk factors for cardiovascular disease. Results from the Swedish national diabetes register compared with international studies]. *Lakartidningen*. 2013;110:882–5.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Lipidsänkande läkemedel i kardiovaskulär prevention

Olov Wiklund, Carl Johan Östgren

Sammanfattning

Idag finns i Sverige fyra klasser av lipidsänkande läkemedel registrerade: statiner, fibrater, kolesterolabsorptionshämmare och gallsyrabindande medel.

För statiner finns en massiv dokumentation avseende kardiovaskulär prevention, såväl primär- som sekundärprevention. Reduktionen i kardiovaskulär risk är en grupp-effekt som är dokumenterad för alla statiner. Effekten är relaterad till reduktionen av LDL – en reducerad risk ses även vid låga LDL-kolesterolnivåer – under 2 mmol/L. Även om man vid låga LDL-nivåer ser en fortsatt relativ riskreduktion är den absoluta vinsten för de flesta individer liten, medan den för högriskindivider kan vara betydande. Statiner har visats ha effekt i de flesta studerade subgrupper av patienter, såsom hos män/kvinnor, vid diabetes mellitus, vid njursjukdom, hos äldre och vid annan aterosklerotisk kärlsjukdom.

Fibrater har sannolikt viss effekt för att reducera kardiovaskulär risk i selekterade subgrupper med hypertriglyceridemi och lågt HDL-kolesterol. Fibrat är dessutom indicerat vid svår hypertriglyceridemi för att förebygga pankreatit.

Kolesterolabsorptionshämmare, ezetimib, har god kolesterolsänkande effekt i kombination med statin, men randomiserade studier med kliniska *end-points* saknas förutom en studie på njursjuka.

Gallsyrabindande medel har i tidigare studier visats reducera kardiovaskulära händelser, men har begränsad användning på grund av biverkningar.

Inledning

Fyra grupper av lipidsänkande läkemedel finns registrerade med indikationen kardiovaskulär prevention: statiner, fibrater, kolesterolabsorptionshämmare och gallsyrabindande medel. Tyngden av klinisk dokumentation och indikationsområde varierar betydligt mellan preparatgrupperna.

Preparatgrupper

Statiner

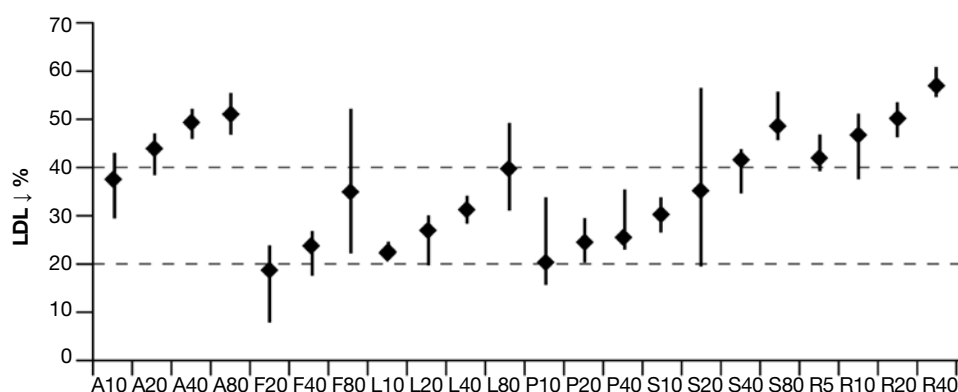
Statiner (simvastatin, pravastatin, atorvastatin, fluvastatin och rosuvastatin) verkar alla genom att hämma det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen, genom enzymet HMG-CoA-reduktas. Statiners effekt är främst reduktion av LDL-kolesterol och ApoB. Reduktionen av LDL varierar beroende på dos och preparat, se Figur 1 (1).

De mest potenta statinerna är atorvastatin och rosuvastatin som i maximaldos reducerar LDL med upp till 60 %. Statiner sänker även triglycerider (TG) med 15–20 %. Dessutom höjer statiner HDL med 5–10 %. Förutom den påverkan som statinerna har på lipiderna anses statinerna via andra, delvis okända verkningsmekanismer, ha antiinflammatoriska och plackstabiliserande egenskaper, så kallade pleiotropa effekter. Betydelsen av dessa effekter för statinernas effekt på sjukdom är dock fortfarande oklar.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna med statiner är leverpåverkan och muskelsmärter. Vid lägre statindos är uttalad transaminasstegring mycket ovanlig. Vid intensiv statinterapi är transaminasstegring vanligare (2). Risken för allvarlig leverpåverkan är mycket liten, vilket gör att rutinmässiga transaminaskon-

Figur 1. Relation mellan dos och LDL-reduktion för olika statiner.



A = atorvastatin, F = fluvastatin, L = lovastatin, P = pravastatin, S = simvastatin, R = rosuvastatin.

Från Weng et al. (1), © 2009 The Authors. Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 35, 139–151, med tillstånd från John Wiley and Sons.

troller vid statinbehandling inte rekommenderas. Vidare är *non-alcoholic fatty liver disease* ingen kontraindikation mot statin.

Muskelsymtom vid statinbehandling är ofta svårvärderade. Frekvensen av statinrelaterad myalgi är osäker. I metaanalyser av randomiserade studier har ingen signifikant ökning av myalgi i behandlingsgruppen påvisats (2–4). I observationsstudier rapporteras högre frekvenser (5–10 %) (5). Den låga frekvensen i randomiserade studier kan bero på selektion av friskare patienter till studier. Besvären är ofta lindriga och en fortsatt statinbehandling tolereras vanligen, men ibland är fortsatt statinbehandling inte möjlig. Vanligen ses ingen CK-stegring. En sällsynt men synnerligen allvarlig form av muskelbiverkan är rabdomyolys. Risk för rabdomyolys föreligger framför allt vid interaktion med andra läkemedel, hos äldre patienter eller patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Frekvensen av rabdomyolys har beräknats till 1–3 fall per 100 000 patientår (3).

Patienter som står på statin har en ökad risk för att utveckla typ 2-diabetes. En 9 % ökad risk rapporterades i en metaanalys omfattande 91 140 deltagare (6). Detta innebär ett fall av diabetes per 255 patienter behandlade i fyra år. Risken är större för potenta statiner eller högre dos av statin, men nyttan av statinbehandling överstiger dock vida möjliga negativa effekter av en uppkommen blodsockerstegring (7).

Ezetimib

Ezetimib hämmar upptaget av kolesterol och närbesläktade växtsteroler i tarmen. I monoterapi har ezetimib en ganska blygsam kolesterolsänkande effekt (15–20 %), men tillsammans med statin ses en påtaglig potentiering av statineffekten med ytterligare drygt 20 % reduktion av LDL (8). Ezetimib har liten effekt på TG och HDL-kolesterol. Ezetimib har få biverkningar och tolereras därför som regel väl.

Resiner

Resiner (kolestyramin, kolestipol och kolesevelam) binder gallsyror i tarmen och därmed bryts det enterohepatiska kretsloppet. Detta leder till en ökad gallsyrsyntes i levern och ökat upptag av kolesterol, i huvudsak LDL-kolesterol, i levercellerna. Resiner sänker framför allt LDL-kolesterol, i monoterapi i jämförbara nivåer med ezetimib. Mag-tarmbiverkningar är vanliga och begränsar användbarheten av preparatgruppen. Kolesevelam, som tas i tablettform, ger lägre biverkningsfrekvens än de äldre preparaten och medför lägre risk för interaktion med andra läkemedel.

Fibrater

Fibrater (bezafibrat, gemfibrozil och fenofibrat) verkar genom aktivering av cellkärnreceptorn PPAR-alfa. Fibrater har liten effekt på LDL-kolesterol, men reducerar TG med upp till 50–60 % och höjer HDL-kolesterol något (9). Indikation för fibrater är svår hypertriglyceridemi eller uttalad kombinerad hyperlipidemi, eventuellt i kombination med statin. Fibrater tolereras oftast väl men gastrointestinala besvär rapporteras i en frekvens på omkring 5 %. Ökad risk för gallsten, muskelsmärta och enstaka fall av rabdomyolys har

även rapporterats. Vissa fibrater interagerar med statiner och ökar risken för muskelbiverkan. Detta gäller särskilt gemfibrozil, medan fenofibrat förefaller ha mycket låg risk för interaktion med statiner.

Nikotinsyrapreparat

Inga nikotinsyrapreparat finns för närvarande tillgängliga på den svenska marknaden.

”Frekvensen av statinrelaterad myalgi är osäker”

Statiner för prevention av kardiovaskulär sjukdom

Ett mycket stort antal studier med olika statiner och i något varierande patientgrupper har publicerats. De övergripande resultaten är konsistenta och effekten av statin på kardiovaskulärt insjuknande och död är väl etablerad. Indikationen inom specifika patientgrupper eller för personer med i övrigt låg riskprofil är däremot fortfarande omdiskuterad.

Kontrollerade statinstudier har analyserats i ett flertal metaanalyser med något olika strategier. Huvudresultaten i dessa metaanalyser har god överensstämmelse, medan analys av subgrupper och olika kliniska end-points varierar. I en analys publicerad 2005 analyserades 14 studier med totalt 90 056 deltagare (10). Studierna var övervägande sekundärpreventiva men innehöll också rent primärpreventiva och mer blandade patientgrupper. Statinbehandling bedömdes som säker och i denna analys sågs ingen ökad frekvens av cancer eller rabdomyolys. Mortalitet i behandlingsgruppen var totalt 12 % lägre. Kardiovaskulär död minskade med omkring 20 %. Även kardiovaskulära händelser av olika slag minskade med ungefär 20 %, vilket även gällde ischemisk stroke. Resultatet var homogent inom subgrupper som: primär-/sekundärprevention, ålder (över/under 65 år), kön och hypertoni. I en senare mer omfattande analys (170 000 deltagare från 26 studier) kunde dessa resultat i stort sett konfirmeras (11). De här refererade metaanalyserna är heterogena vad avser patientpopulationer och innehåller både primär- och sekundärpreventiva studier samt olika specificerade subgrupper. I sekundärpreventiva studier och i andra högriskgrupper är risken för återinsjuknande större och en relativ riskreduktion översätts därför till en större absolut riskreduktion. Den absoluta vinsten är inte lika uppenbar vid primärprevention. En nyligen publicerad omfattande metaanalys på primärprevention från *Cochrane Reviews* inkluderade 19 studier med olika statiner och varierande inklusionskriterier. Sammanfattningsvis fann man en reduktion i statergruppen för den totala mortaliteten med 14 %, för fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom med 27 % samt för fatal och icke-fatal koronarsjukdom med 27 % och fatal och icke-fatal stroke med 22 %. Den relativa riskreduktionen ligger alltså i samma storleksordning som i de sekundärpreventiva studierna. Den absoluta riskreduktionen kan belysas som NNT under fem år, vilket för kombinationen dödlig och icke-dödlig kranskärslsjukdom var 56. Att även patienter

med relativt låg risk kan ha nytta av statinbehandling finner visst stöd i en annan metaanalys. Hos personer med beräknad risk för kardiovaskulära händelser under 10 % beräknades NNT till 11 per 1 000 behandlade individer under fem år (12).

Kolesterolsorptionshämmare i kardiovaskulär prevention

Randomiserade studier med kliniska end-points är få. Hos patienter med njursjukdom har kombinationen statin och ezetimib visats reducera kardiovaskulärt insjuknande (13). Mot denna bakgrund är ezetimib fortfarande ett andrahandsmedel i avvaktan på resultat från pågående studier och används nu framför allt vid statinintolerans eller som tillägg till statin om målvärden inte nås, samt vid familjär hyperkolesterolemi.

”Gallsyrabindande medel används idag framför allt i selekterade högriskgrupper”

Gallsyrabindande medel

Detta är en väl dokumenterad preparatgrupp där kolestyramin tidigt visade effekt på kolesterolsreduktion i primärprevention (14). Medlen har dock kommit ur bruk på grund av framför allt gastrointestinala biverkningar. Medlen används idag främst i selekterade högriskgrupper, som vid familjär hyperkolesterolemi och hos statinintoleranta patienter med mycket hög risk. Randomiserade studier saknas dock för dessa grupper.

Fibrater

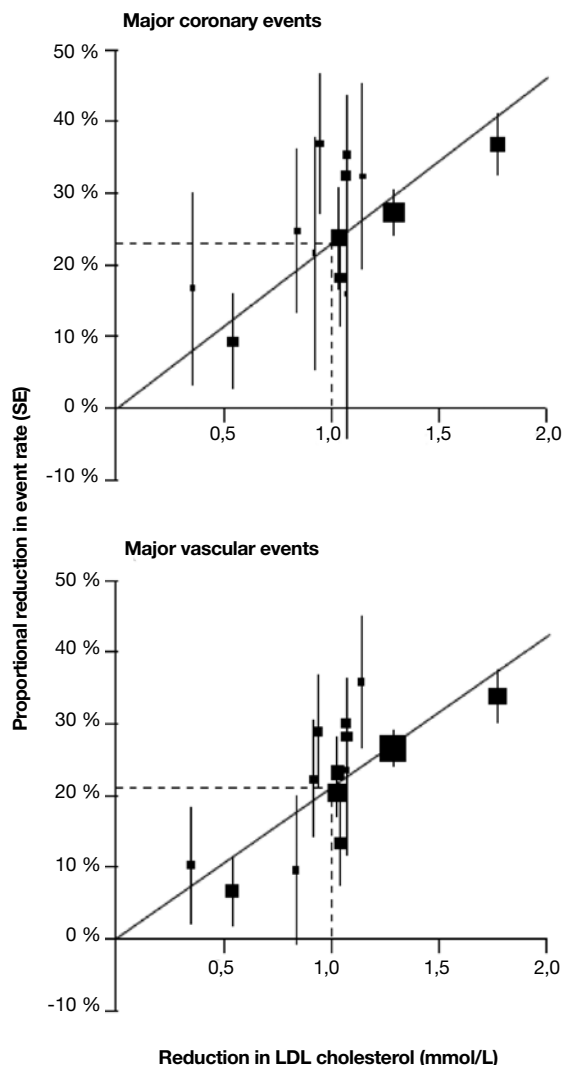
Dokumentationen avseende kliniska end-points vid behandling med fibrater är inte lika övertygande som den är för statiner. Flera studier har påvisat en reduktion av icke-fåtal kardiovaskulära händelser, framför allt i subgrupper med höga TG och lågt HDL-kolesterol, dessutom ofta baserat på *post hoc*-analyser (15–17). I en metaanalys som fokuserade på patienter med höga TG och lågt HDL sågs en cirka 30 % reduktion i gruppen höga TG med lågt HDL-kolesterol. Effekten föreföll associerad med reduktionen av TG (18).

Hur mycket ska lipidnivåerna sänkas?

Totalkolesterol och LDL-kolesterol

Epidemiologiska data ger stöd för att det även vid låga kolesterollivåer finns samband mellan kolesterollivå och risk för ischemisk kärlsjukdom, framför allt koronarsjukdom. I en publicerad metaanalys ses en riskgradient ned till nivåer av plasmakolesterol på 3,5–4,0 mmol/L (motsvarande LDL omkring 2) (19).

Figur 2. Riskreduktion i relation till reduktion av LDL-kolesterol.



Från (10), The Lancet 2005;366, Baigent et al., Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins, p. 1267–78, © 2005, med tillstånd från Elsevier.

Vid analys av placebokontrollerade statinstudier finns en relation mellan riskreduktion och reduktion av LDL-kolesterol. Ju större reduktion av LDL-kolesterol, desto större är reduktionen i risk, se Figur 2 (10). Denna analys talar för att mera uttalad reduktion av kolesterol också innebär ökad riskreduktion. Även under pågående statinbehandling är risken för kardiovaskulär sjukdom relaterad till LDL-nivån (20).

I flera studier har intensiv statinbehandling jämförts med mindre intensiv behandling med lägre statindos eller mindre potent statin. I en metaanalys omfattande fem studier analyserades en sammansatt end-point för större vaskulära händelser (11). Man fann då att en reduktion av kolesterol på i genomsnitt 0,5 mmol/L gav en signifikant 15 % riskreduktion. I denna metaanalys finns en reduktion av risk även för patienter med utgångsvärde på LDL under 2 mmol/L. Heterogenitet i studiedesign och end-points har dock föranlett diskussion avseende vilka praktiska konsekvenser denna analys bör få (SBU kommentar 2012-04-03).

Senare metaanalyser inkluderande ytterligare studier har gett likartade resultat. I studier som analyserat mer intensiv behandling har nivåerna av LDL-kolesterol i den mer aktivt behandlade gruppen under behandling legat på nivåer mellan 1,6 och 1,99 mmol/L.

I JUPITER-studien sänktes rosuvastatinbehandling nivån av LDL från i genomsnitt 2,9 till 1,4 mmol/L. När studien bröts hade behandlingsgruppen med LDL < 1,8 mmol/L 55 % reducerad *event rate* (21). Studien har kritiserats, framför allt för att den bröts i förtid, vilket kan ha förstärkt utfallet.

Sammantaget talar data för att optimal LDL-nivå sannolikt ligger under 2,0. Den absoluta riskreduktionen är dock för individer med låg risk liten och relativt dyr med farmakologisk reduktion till dessa LDL-nivåer. I primärprevention måste också den ökade risken för biverkningar vid intensiv statinterapi beaktas. Å andra sidan kan det för högriskindivider, och i sekundärprevention, innebära en riskreduktion som är av betydelse och sannolikt även kostnadseffektiv.

Triglycerider och HDL-kolesterol

Målvärden för triglycerider (TG) är svårt att definiera, men utifrån epidemiologiska studier har TG under 1,8 mmol/L ofta definierats som önskvärt. I europeiska riktlinjer ges 2,3 som gräns där farmakoterapi med fibrat kan övervägas i högriskgrupp (22).

Det finns inga hållpunkter för att farmakologisk intervention mot lågt HDL-kolesterol är effektivt för att förhindra kardiovaskulär sjukdom.

Lipidbehandling i speciella grupper

Utifrån en rad metaanalyser avseende statiner konstateras att reduktionen i risk för såväl död som för kardiovaskulär sjukdom är signifikant för bägge könen, och att kvinnor bör behandlas på samma indikationer som män (10–11).

För äldre, upp till 75–80 års ålder, finns två studier som specifikt studerat äldre samt en rad post hoc-analyser och metaanalyser som talar för att denna grupp har samma relativa riskreduktion som yngre (23). I många randomiserade studier ses en reduktion av ischemisk stroke i samma storleksordning som för kardiovaskulär sjukdom. I en Cochrane-analys av patienter med genomgången stroke konstaterades att risken för koronarsjukdom reducerades signifikant, medan risken för ny stroke reducerades endast marginellt med statinbehandling (24).

Patienter med perifer kärlsjukdom som *claudicatio*, utgör en högriskgrupp och en mycket signifikant reduktion av

mortalitet och kardiovaskulära händelser med statinbehandling påvisades i en Cochrane-analys från 2007 (25).

Patienter med typ 2-diabetes är inkluderade i större studier, har studerats separat och ingår i metaanalyser. Generellt ses en relativ reduktion av koronarsjukdom och stroke i nivå med andra patientgrupper (10,26). Patienter med diabetes har ofta bestående hypertriglyceridemi trots statinbehandling. Kombinationen statin med fibrat har därför studerats avseende kvarvarande risk (16–17). I båda studierna sågs i subgruppen med höga TG och lågt HDL en 30 % reduktion av kardiovaskulära händelser men ingen signifikant effekt på mortalitet.

Hos patienter med dialyskrävande (hemo- eller peritonealdialys) njursvikt har statiner liten eller ingen effekt på mortalitet eller kardiovaskulära händelser (27). Däremot har det i metaanalyser visats att statiner, för patienter med kronisk njursjukdom som inte är dialyskrävande, ger en signifikant reduktion av total mortalitet, hjärtdöd och stroke (28). Även kombinationen ezetimib och statin har visat positiva effekter på vissa aterosklerotiskt betingade händelser hos patienter med nedsatt njurfunktion (SHARP) (13).

Familjär hyperkolesterolemi är en vanlig (0,2–0,5 % i populationen) dominant, monogen sjukdom med kraftigt förhöjd risk för tidig ischemisk hjärtsjukdom. Randomiserade studier saknas men historiska data talar starkt för att risken dramatiskt kan reduceras med statinbehandling (29). Visst stöd finns för att man i familjer belastade med hög frekvens av tidig sjukdom, eller vid mycket höga kolesterolvärden, bör påbörja behandling redan i barndomen (30).

Riktlinjer

Flera organisationer har utarbetat riktlinjer för behandling med lipidsänkande läkemedel i kardiovaskulär prevention. En lång rad europeiska organisationer står bakom riktlinjer som rekommenderar målvärden för LDL-kolesterol, relaterat till risknivå (22). Baserat på epidemiologiska data, tillgängliga studier och extrapolering från metaanalyser anges här målvärden för LDL-kolesterol. För patienter med mycket hög risk, bland annat i sekundärprevention, är målvärdet 1,8 mmol/L, för patienter med hög risk 2,5 mmol/L och för patienter med lägre risk 3,0 mmol/L.

I de nyligen publicerade riktlinjerna från AHA/ACC framförs en alternativ behandlingsstrategi med utgångspunkt från dosen vid statinbehandling (31). Denna strategi baseras på att man i randomiserade studier jämfört olika dosnivåer av statiner eller statin mot placebo och inte målvärden av LDL-kolesterol. Vid hög risk rekommenderas intensiv



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

statinterapi (maxdos av potent statin) medan patienter med lägre risk kan ges en mera moderat dos. Vid hög risk bör 50 % reduktion av LDL-kolesterol eftersträvas.

Dessa riktlinjer fokuserar på statiner, men ger också rekommendationer för hur övriga lipidsänkande medel bör användas.

Referenser

- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139–51.
- Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:390–9.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C–60C.
- Finegold JA, Manistry CH, Goldracc B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:464–74.
- Bruckert E, Hayem G, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–14.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–42.
- Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148–52.
- Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415–27.
- Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–45.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.
- Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–9C.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
- Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–72.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302–9.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175–82.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3–46.
- Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Pharmacological lipid lowering for prevention of cardiovascular disease in older adults. *Clinical Practice* 2014;11:49–58.
- Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002091.
- Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000123.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
- Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807–17.
- Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72:35–44.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490.
- Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia--trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226:315–20.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Nov 12.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Läkemedel för att befrämja viktnedgång

Fredrik Nyström

Sammanfattning

Fetma är vanligt förekommande i Sverige och leder till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, diabetes och belastningssjukdomar. Det enda läkemedlet som har indikation att behandla fetma på den svenska marknaden är numera orlistat. Verkningsmekanismen för orlistat är att hämma gastrointestinala lipaser i magsäck och tunntarm, vilket leder till minskad hydrolys av triglycerider i kosten. Följden blir sämre upptag av fettsyror och monoglycerider. Orlistats verkningsmekanism ger också ett försämrat upptag av fettlösliga vitaminer samt minskar frisättningen av kolecystokinin. Orlistat absorberas i mycket liten utsträckning och det utsöndras huvudsakligen via avföringen. Läkemedelsförmånen vid orlistatbehandling omfattar patienter med BMI ≥ 30 kg/m², samt överviktiga patienter (BMI ≥ 28 kg/m²) med samtidiga kardiovaskulära riskfaktorer. De flesta studier av orlistat har byggt på måttligt kalori reducerad kost där cirka 30 % av kalorierna kommer från fett. Läkemedlet är endast indicerat för behandling längre än 12 veckor om patienten minskar minst 5 % i kroppsvikt. I den fyraåriga svenska kliniska prövningen XENDOS jämfördes orlistat med placebo och viktminskningen var 5,8 kg med orlistat och 3 kg med placebobehandling. Sammanfattningsvis ger behandling med orlistat en måttlig extra vikt nedgång jämfört med placebobehandling och en därmed kopplad förbättrad riskfaktorprofil, men det finns idag inga belägg för en specifik effekt att minska incidensen av kardiovaskulära händelser.

Bakgrund

Fetma är ett stort problem i samhället. Bukfetma leder till okänslighet för insulinets metabola effekter och är en huvudledning till diabetes, hypertoni och dyslipidemi hos yngre och medelålders personer. Fetma kan behandlas med kalori restriktion med eller utan ökad fysisk aktivitet, men det saknas resultat från prospektiva randomiserade studier att sådan bantning, till skillnad från den kopplad till fetmakirurgi, minskar kardiovaskulär sjukdom. I den stora *Look AHEAD*-studien, som inkluderade 5 145 överviktiga och feta patienter med typ 2-diabetes, minskade inte incidensen av kardiovaskulär sjukdom av kombinationen ökad fysisk aktivitet och vikt nedgång i interventionsgruppen (1). Råd om medelhavskost med extra olivolja/nötter minskade förekomsten av kardiovaskulär sjukdom jämfört med kontrollgruppens lågfettkost i studien PREDIMED i den stora subgrupp som hade BMI över 30 kg/m², men denna studiedesign syftade alltså inte till vikt nedgång (2).

Läkemedel mot fetma

Vi har tidigare haft tillgång till tre olika bantningspreparat på den svenska marknaden. På grund av allvarliga biverkningar i förhållande till effekt på sjuklighet och vikt nedgång

har emellertid både sibutramin och rimonabant dragits in. Kvar finns nu endast orlistat som specifikt bantningspreparat i Sverige. Orlistat fungerar genom att hämma gastrointestinala lipaser. Denna terapeutiska effekt äger rum i lumen i magsäck och tunntarm genom bildandet av en kovalent bindning med det aktiva serinbindningsstället hos lipaserna. Detta leder till minskad hydrolys av triglycerider i kosten, som i sin tur ger en mindre mängd absorberbara fria fettsyror och monoglycerider. Orlistats verkningsmekanism ger försämrat upptag av fettlösliga vitaminer (3). För att försäkra sig om tillräckligt upptag av vitaminer, rekommenderas att patienterna som medicinerar med detta preparat äter en kost som är rik på frukt och grönsaker. Alternativt kan multivitamin tillskott övervägas.

”Bukfetma leder till okänslighet för insulinets metabola effekter”

Orlistat absorberas i mycket liten utsträckning och utsöndras huvudsakligen via avföringen. Den kumulativa renala utsöndringen av orlistat-relaterade substanser är mindre än 2 % av dosen. Orlistat doseras 120 mg 3 gånger dagligen och intas tillsammans med vatten omedelbart före, tillsammans med eller inom en timme efter varje huvudmåltid. Om måltiden inte innehåller något fett rekommenderas att man utelämnar dosen. Standardkost som testats med orlistat utgörs i regel av en måttligt kalori reducerad kost där cirka 30 % av kalorierna kommer från fett. Högre doser än 120 mg 3 gånger dagligen har inte uppvisat någon kraftigare effekt.

Den minskade spjälkningen av triglycerider synes vara orsaken till den minskade frisättningen av kolecystokinin som man finner vid behandling med orlistat (4). Detta leder till mindre frisättning av gallsyror och gallsalter till tarmen. Minskad stegring av kolecystokinin kan eventuellt minska mättnadskänslan när man intar orlistat (5), och det leder till en mindre uttalad hämning av magsäckstömningen efter en fettrik måltid (4,6). Huvudsakligen verkar den vikt nedgång man får genom orlistat relatera till den ökade energiförlust man ser av fett i avföringen. Orlistatbehandling medför också en minskad frisättning av inkretinerna GLP-1 och GIP efter måltid (5,6).

Studier

Orlistat har inte testats ihop med lågkolhydratkost av den typ som enligt SBU:s rapport ”Mat vid fetma” ger mer effektiv vikt nedgång jämfört med lågfettkost på kort sikt. Sannolikt skulle detta ge upphov till mer biverkningar. Men orlistat har i en studie visats vara lika effektivt som en lågkolhydratkost för att åstadkomma vikt nedgång (7). I placebo-kontrollerade studier har orlistat i regel kombinerats med lågkaloridieter.

Poolade data från fem tvåårsstudier med orlistat och en lågkaloridiet visade att 37 % av de orlistatbehandlade patienterna och 19 % av de placebobebehandlade patienterna minskade sin kroppsvikt från behandlingsstart med minst 5 % efter 12 veckors behandling. Av dessa fortsatte 49 % av de orlistatbehandlade patienterna och 40 % av de placebobebehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter ett år. Av de patienter som inte lyckades minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med 5 % efter 12 veckors behandling, fortsatte endast 5 % av de orlistatbehandlade patienterna och 2 % av de placebobebehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter ett år. Dessa resultat ligger till grund för att orlistat endast är indicerat för behandling längre än 12 veckor om patienten har lyckats gå ner minst 5 % av den kroppsvikt som uppmättes innan behandlingen påbörjades. Läkemedelsförmånen vid orlistatbehandling omfattar idag patienter med BMI ≥ 30 kg/m², samt överviktiga patienter (BMI ≥ 28 kg/m²) med samtidiga kardiovaskulära riskfaktorer.

”Orlistat kan ge måttlig viktnedgång men inga belägg finns för en minskning av kardiovaskulära händelser”

Den fyraåriga svenska kliniska prövningen XENDOS där orlistat jämförts med placebo på patienter med eller utan glukosintolerans, påvisade en 37 % minskad risk att utveckla diabetes (3). Båda grupperna fick livsstiletsråd varannan vecka under de första sex månaderna och sedan en gång per månad under resten av studien. Den genomsnittliga viktminskningen efter fyra år var 5,8 kg med orlistat och 3 kg med placebobebehandling. I orlistatgruppen fullföljde 52 % av patienterna behandlingen jämfört med 34 % av de som behandlats med placebo. LDL-kolesterol minskade 5,1 % med placebo och 12,8 % med orlistat. HDL-kolesterol steg mer med placebo (+9,1 %) jämfört med orlistatgruppen (+6,5 %). Halterna av de fettlösliga vitaminerna A, 25-OH-D, E och K sjönk alla signifikant under orlistatbehandling, men genomsnittliga värden av dessa vitaminer låg kvar inom referensintervallen under hela studien (3). Viktminskningen som erhöles med orlistat i XENDOS minskade insjuknande i typ 2-diabetes. Den kumulativa incidensen av diabetes blev 3,4 % med orlistat jämfört med 5,4 % hos de som behandlats med placebo. Majoriteten av diabetesfallen kom från en

subgrupp av patienter som hade nedsatt glukostolerans vid behandlingsstart. Denna subgrupp utgjorde 21 % av de randomiserade patienterna (3). Det är inte studerat om den minskade diabetesincidensen också innebär lägre förekomst av kardiovaskulär sjukdom.

Orlistat har även testats jämfört med placebo på obesa patienter med typ 2-diabetes i en svensk studie med ett års duration (8). I denna undersökning uppgick den genomsnittliga skillnaden i viktminskning till -5,0 % med orlistat jämfört med -1,8 % med placebo. Man fann också en HbA1c-sänkning på -1,1 procentenheter jämfört med -0,2 procentenheter med placebo.

I en placebokontrollerad studie randomiserades 539 obesa ungdomar till orlistat (n = 357) eller placebo (n = 182), som tillägg till en lågkaloridiet och fysisk aktivitet under ett år, med tillägg av multivitaminintillskott. Orlistatbehandling gav upphov till en extra viktminskning motsvarande -0,86 kg/m² hos dessa ungdomar (9).

Slutsats

Sammanfattningsvis utgör orlistat det idag enda tillgängliga läkemedlet i Sverige med indikationen viktnedgång. Den tillgängliga evidensen anger en måttlig viktnedgång jämfört med placebobebehandling och en viss förbättrad riskfaktorprofil, men inga belägg för en minskning av kardiovaskulära händelser.

Referenser

1. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–54.
2. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90.
3. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–61.
4. Ellrichmann M, Ritter PR, Otte JM, et al. Orlistat reduces gallbladder emptying by inhibition of CCK release in response to a test meal. *Regul Pept* 2007;139:136–40.
5. Ellrichmann M, Kapelle M, Ritter PR, et al. Orlistat inhibition of intestinal lipase acutely increases appetite and attenuates postprandial glucagon-like peptide-1-(7-36)-amide-1, cholecystokinin, and peptide YY concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3995–8.
6. Enc FY, Ones T, Akin HL, et al. Orlistat accelerates gastric emptying and attenuates GIP release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G482–9.
7. Yancy WS, Jr., Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med* 2010;170:136–45.
8. Berne C. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005;22:612–8.
9. Chanoine JP, Richard M. Early weight loss and outcome at one year in obese adolescents treated with orlistat or placebo. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:95–101.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Hypertoni

Thomas Kahan, Kristina Bengtsson Boström

Sammanfattning

Hypertoni förekommer hos en dryg fjärdedel av den vuxna svenska befolkningen. Prevalensen ökar med stigande ålder. Behandling av hypertoni minskar sjuklighet och död i stroke, hjärtsjukdom, njursjukdom och kärlkatastrofer. Den absoluta behandlingseffekten ökar med stigande ålder. Svenska hälsoekonomiska beräkningar visar att läkemedelsbehandling av hypertoni är kostnadseffektiv och i många fall kostnadsbesparande.

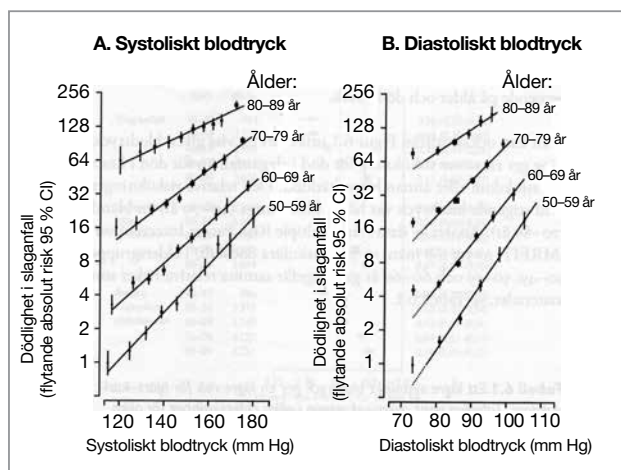
Erbjuden behandling ska anpassas efter uppskattad nytta för den enskilda patienten. En högre risk för kardiovaskulära komplikationer motiverar ofta ett lägre målblodtryck. Livsstilsförändringar behöver vanligen kompletteras med läkemedel för att nå uppsatta behandlingsmål. Blockerare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (ACE-hämmare och angiotensin-receptorblockerare), kalciumantagonister och diuretika är alla effektiva och väl dokumenterade antihypertensiva läkemedelsklasser. Beta-receptorblockerare förefaller vara sämre på att förebygga kardiovaskulära komplikationer men är värdefulla som tillägg och vid andra komplicerande sjukdomar. Andra läkemedelsklasser, som till exempel mineralokortikoid-receptorantagonister (aldosteronantagonister) och alfa-receptorblockerare, är värdefulla alternativ och tillägg vid svårbehandlad hypertoni men dokumentation avseende effekter på morbiditet och mortalitet saknas väsentligen.

Behandlingseffekten förefaller lika för kvinnor och män varför läkemedelsvalet är lika mellan könen, med beaktande av eventuella andra behov och biverkningar. Biverkningar som leder till behandlingsavbrott vid hypertoni är ovanliga och livskvaliteten påverkas inte negativt av antihypertensiv terapi. Vid måttlig eller svår hypertoni är det ofta motiverat att redan initialt erbjuda två läkemedel för att nå adekvat blodtryckskontroll och minska risken för kardiovaskulära komplikationer.

Blodtryck som riskfaktor

De kardiovaskulära komplikationer som starkast relaterar till förhöjt blodtryck är stroke, njurskada, hjärtsvikt och arteriella kärlkatastrofer. Hypertoni är också en riskfaktor för bland annat kranskärlssjukdom, förmaksflimmer och demens. Detta gäller både kvinnor och män. Systoliskt blodtryck och pulstryck är prognostiskt viktigare än diastoliskt tryck hos medelålders och äldre personer. Figur 1 illustrerar dödsfallsfrekvens i stroke i relation till blodtryck och ålder (1).

Figur 1. Dödsfallsfrekvens i stroke i relation till blodtryck och ålder.



Dödsfallsfrekvens i stroke i relation till blodtryck och ålder. Liknande samband ses för koronar hjärtsjukdom. En systolisk blodtrycksökning med 20 mm Hg eller en diastolisk ökning med 10 mm Hg över nivån 115/75 mm Hg fördubblar risken för död i hjärt-kärlsjukdom. Data från metaanalys baserad på 61 observationsstudier, med 958 000 individer och 12,7 miljoner personår. (Från [1], The Lancet 2002;360, Lewington et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies, p1903–1913, © 2002, med tillstånd från Elsevier.)

Förekomst av hypertoni i Sverige

Omkring 2 miljoner av den svenska befolkningen (27 % av personer 20 år eller äldre) har hypertoni (2). Prevalensen, lika hos kvinnor och män, ökar med åldern. Ungefär hälften har en oupptäckt blodtrycksförhöjning. Personer med hög risk för kardiovaskulära komplikationer bör behandlas i första hand och alla ska inte erbjudas läkemedel. Med sådan hänsyn tagen bör ändå mer än 1,5 miljoner personer erbjudas antihypertensiv läkemedelsbehandling i Sverige (2).

Utredning

En basal hypertoniutredning (3–5) sammanfattas i Faktaruta 1. Vanligast är primär (av okänd orsak; essentiell) hypertoni. Hos 10–20 % finns en känd specifik orsak (sekundär hypertoni). Sekundära hypertoniformer är viktiga att upptäcka då de ofta kan behandlas med riktad terapi. Att väga samman riskfaktorer och bedöma patientens sammantagna kardiovaskulära riskprofil är viktigt inför beslutet att erbjuda behandling (Figur 2, Faktaruta 2).

Diagnostik

Blodtrycket kan mätas (Faktaruta 3) i sjukvårdsmiljö i vila (mottagningsblodtryck) eller under fysisk provokation (arbetsblodtryck), i hemmet (hembloodtryck) eller automatiskt under 24 timmar (ambulatorisk blodtrycksmätning) (3–7). För definition av hypertoni, se Tabell I. Mottagningsblodtryck uppvisar svagare samband med framtida hjärt-kärlsjukdom och död än mätningar utanför sjukvårdsmiljön, men de olika mätteknikerna ger prognostiskt oberoende och komplementär information.

Stress vid sjukvårdskontakter kan höja blodtrycket (vitrockseffekt, *white coat effect*). Prevalensen av förhöjt blodtryck på mottagningen men normalt sådant utanför sjukvårdsmiljön utan behandling (vitrockshypertoni, *white coat hypertension*)

Faktaruta 1. Utredning vid misstanke om hypertoni.

Målsättning

- Säkerställa diagnos
- Bedöma möjligheten av sekundär hypertoni och behov av fördjupad utredning
- Finna riskmarkörer och tecken på hypertensiv organpåverkan och ge underlag för en global kardiovaskulär riskbedömning
- Identifiera andra tillstånd och samsjuklighet av betydelse för omhändertagandet (till exempel graviditet, hög ålder, polyfarmaci, astma, obstruktiv lungsjukdom, koronar hjärtsjukdom, hjärtsvikt, arytmier, diabetes, njursvikt, gikt, leversjukdom)
- Ge underlag för en optimal behandlingsstrategi

Basal utredning

Anamnes

- Hereditet för hypertoni, annan hjärt-kärlsjukdom (gäller förstegradssläktingar och om insjuknande < 65 års ålder för kvinnor och < 55 års ålder för män), njursjukdom eller diabetes mellitus
- Debut, duration och grad av blodtrycksförhöjning, tidigare och aktuell terapi; graviditetskomplikationer (till exempel hypertoni eller diabetes)
- Tillstånd talande för sekundär hypertoni, till exempel njursjukdom, endokrin störning eller obstruktiv sömnapné
- Livsstilsfaktorer med fokus på hjärt-kärlrisk: matvanor, alkohol, tobak, fysisk inaktivitet, motionsvanor, stress och sömnvanor
- Läkemedel, droger och andra substanser som kan ge hypertoni, till exempel erytropoetin, östrogen, kortison och andra hormoner, NSAID, cyklosporin, kokain, amfetamin, antidepressiva och lakrits

Status

- Blodtryck i sittande eller liggande ställning efter 3–5 minuters vila, vid första tillfället i båda armar och i stående efter 1 och 3 minuter
- Hjärta (förstorad vänsterkammare, vitium, arytmier), lungor (vänsterkammarmjukt, lungsjukdom), perifera kärl (karotiskärl, perifer kärlsjukdom, *coarctatio aortae*), buk (njurar, aorta, njurartärer)
- Midjemått eller bukhöjd, längd och vikt (för beräkning av body mass index, BMI)

Undersökningar

- Blodprov avseende Hb, CRP, kalium, kalcium, albumin, eGFR (kreatinin eller cystatin C), glukos, total kolesterol med LDL, HDL och triglycerider (om < 80–85 års ålder)
- Urinprov för semikvantitativ bedömning av albumin/kreatininkvot eller mikroalbuminuri
- EKG för bedömning av bland annat rytm, överledningsrubbningar, vänsterkammarmhypertrofi

Fördjupad utredning

- Vid misstanke om sekundär hypertoni (vanligaste orsaker är kronisk njursjukdom, njurartärstenos, primär aldosteronism och obstruktiv sömnapné)
- Vid tidig sjukdomsdebut (< 35 års ålder)
- Vid svår hypertoni utan hereditet eller känd orsak
- Vid svårkontrollerat blodtryck trots tre eller fler klasser av läkemedel i full dos (resistent hypertoni) eller plötslig försämrad kontroll av blodtrycket
- Överväg 24 h ambulatorisk blodtrycksmätning

är 10–20 %. Normalt blodtryck på mottagningen trots förhöjt värde utanför sjukvårdsmiljön (maskerad hypertoni, *masked hypertension*) förekommer lika ofta.

Mätning med auskultatorisk metodik på mottagning är grunden för diagnostik och behandling. Väl validerad halvautomatisk utrustning med oscillometrisk metodik är enklare att använda, kräver mindre träning och är ett alternativ. För aktuell information om validerad utrustning, se www.bhsoc.org eller www.dableducational.org. Hembloodtrycksmätning och ambulatorisk blodtrycksmätning bör utnyttjas oftare och beskrivs i Faktaruta 4 (3,5–8). Oscillometrisk apparatur för överarmen bör användas vid hembloodtrycksmätning; mätare för handlovet eller fingrar rekommenderas inte. Ambulatorisk blodtrycksmätning ska göras på ett standardiserat och strukturerat sätt. Medelblodtrycket nattetid ger starkast prognostisk information men också medelvärden dagtid och för hela dygnet är överlägsna mottagningsblodtryck. Hembloodtrycksmät-

ning och ambulatorisk blodtrycksmätning förbättrar diagnostik och möjligheter att förutsäga hjärtsjukdomer, ökar patientens delaktighet, är bra för att styra behandling och värdera följsamhet, samt är kostnadseffektiva (3,6–8). Ännu saknas dock kunskap om behandling baserad på sådana mätningar är överlägset mottagningsblodtryck för att reducera hjärtsjukdomer.

Effekter av behandling

Blodtryckssänkning minskar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Effekterna avseende stroke, hjärtsvikt och njurskada är större än för kranskärlssjukdom, där andra riskfaktorer (hyperlipidemi, rökning och diabetes mellitus) är viktigare (2). De absoluta behandlingseffekterna relaterar till trycksänkningens storlek, medan uppnått blodtryck under behandling avgör prognosen (Figur 3). Behandlingseffekter är väl dokumenterade också vid mild hypertoni (initialt

blodtryck 140–159 mm Hg och/eller 90–99 mm Hg) (2). Inga studier ger stöd för att påbörja antihypertensiv farmakologisk terapi vid lindrig blodtrycksförhöjning (130–139/80–90 mm Hg) hos i övrigt friska individer.

Ett målblodtryck < 140/90 mm Hg är väl underbyggt (2–5,10). Den högre risken för kardiovaskulära händelser hos den riskfaktorbelastade patienten måste beaktas vid bedömning av absoluta behandlingvinster. Målblodtryck bör individualiseras och lägre målblodtryck kan motiveras vid kraftigt förhöjd kardiovaskulär risk (Figur 2) (3,4,11,12). Värdet av lägre målblodtryck är dock bristfälligt undersökt.

”God blodtryckskontroll minskar risk för progressiv njurskada”

Särskilda patientgrupper

Kvinnor har en lägre absolut risk för kardiovaskulära händelser än män, men den relativa riskreduktionen vid behandling är lika för könen (13).

Den relativa behandlingseffekten är oberoende av ålder (2). Den absoluta behandlingseffekten ökar dock påtagligt med åldern (Figur 1). Studier har visat minskad hjärt-kärlsjuklighet och död vid behandling av hypertensiva patienter 80 år eller äldre (14). Resultaten talar sammantaget för likartade gynnsamma behandlingseffekter upp till åtminstone 85–90 års ålder, vilket motiverar ett målblodtryck < 140/90 mm Hg oavsett ålder (14). Beakta dock särskilt biverkningar och kontraindikationer hos äldre och sköra patienter.

Mer än hälften av alla patienter med typ 2-diabetes har hypertoni. Diabetessjukdomens högre risk för kardiovaskulära komplikationer gör att de relativa och absoluta effekterna av hypertoni behandling är större vid samtidig typ 2-diabetes (Figur 4) (2). Studier vid typ 2-diabetes har visat värdet av att sänka det diastoliska blodtrycket till 80–85 mm Hg

(3,4,11). Få studier har undersökt värdet av ett systoliskt blodtryck < 130 mm Hg (3,4,11) men en meta-analys av uppnått systoliskt blodtryck i 13 interventionsstudier talar för att ett blodtryck på ≤ 135 mm Hg reducerar risken för död vid typ 2-diabetes (15). Man såg vidare en kontinuerlig riskminskning för stroke ner till systoliskt blodtryck < 120 mm Hg, men uppnått blodtryck ≤ 130 mm Hg gav ingen ytterligare minskning av mikrovaskulära eller makrovaskulära händelser från hjärta, njure eller ögon och ökade antalet allvarliga biverkningar. Dessa observationer stöds av andra studieresultat (Figur 4) (16,17).

Njursvikt ökar risken för kardiovaskulära komplikationer. God blodtryckskontroll minskar risken för progressiv njurskada. Visst stöd finns för att ett målblodtryck < 130 mm Hg hos patienter med icke-diabetisk njursvikt och samtidig makroalbuminuri kan reducera risk för terminal njursvikt eller död (12).

Vid organskada (till exempel stroke, hypertensiv hjärtsjukdom med vänsterkammarhypertrofi, hjärtsvikt, kranskärlssjukdom, perifer kärlsjukdom, aterosklerotisk njursjukdom) är risken för kardiovaskulära komplikationer ökad och behandling är särskilt värdefull (2), men optimalt målblodtryck för dessa patientgrupper är ofullständigt studerat. I en analys *post hoc* av patienter med kranskärlssjukdom och hypertoni var incidensen av ny händelse (hjärntinfarkt, stroke eller död) lägst vid 119/84 mm Hg (18). Lägre blodtrycksnivåer ökade åter risken för hjärntinfarkt medan strokerisken förblev oförändrad. Detta talar för att alltför uttalad blodtryckssänkning kan öka risken vid avancerad kranskärlssjukdom.

Sammantaget har patienter med aterosklerosjukdom, hypertensiv hjärtsjukdom, njursjukdom eller diabetes mellitus en ökad risk för framtida sjuklighet. Måluppfyllelse för dessa grupper är extra viktig. Ett något lägre målblodtryck än vad som rekommenderas för okomplicerad hypertoni (< 140/90 mm Hg) är sannolikt till fördel, särskilt för stroke-reduktion men sådan evidens är ännu ofullständig. Vid diabetisk och icke-diabetisk nefropati med makroalbuminuri rekommenderas ett målblodtryck < 130/80 mm Hg (4,11,12,19).

Tabell I. Blodtrycksnivåer för definition av hypertoni. Rekommendationer från referens 3–7.

Kategori	Systoliskt (mm Hg)		Diastoliskt (mm Hg)
Optimalt	< 120	och	< 80
Normalt	120–129	och/eller	80–84
Högt normalt	130–139	och/eller	85–89
Mild (grad 1) hypertoni	140–159	och/eller	90–99
Måttlig (grad 2) hypertoni	160–179	och/eller	100–109
Svår (grad 3) hypertoni	≥ 180	och/eller	≥ 110
Isolerad systolisk hypertoni	≥ 140	och	< 90
Hypertoni vid 24 h blodtrycksmätning			
dag	≥ 135	och/eller	≥ 85
natt	≥ 120	och/eller	≥ 70
dygn	≥ 130	och/eller	≥ 80
Hypertoni vid hembloodtrycksmätning	≥ 135	och/eller	≥ 85

Figur 2. Risk för död i hjärt-kärlsjukdom i relation till riskfaktorer, organpåverkan eller sjukdom.

	Högt normalt Systoliskt 130–139 eller diastoliskt 85–89	Mild (grad 1) hypertoni Systoliskt 140–159 eller diastoliskt 90–99	Måttlig (grad 2) hypertoni Systoliskt 160–179 eller diastoliskt 100–109	Svår (grad 3) hypertoni Systoliskt ≥ 180 eller diastoliskt ≥ 110
Andra riskfaktorer, organpåverkan eller sjukdomar				
Inga andra riskfaktorer		Låg risk	Måttlig risk	Hög risk
1–2 riskfaktorer	Låg risk	Måttlig risk	Måttlig till hög risk	Hög risk
≥ 3 riskfaktorer	Låg till måttlig risk	Måttlig till hög risk	Hög risk	Hög risk
Organpåverkan, CKD 3 eller diabetes	Måttlig till hög risk	Hög risk	Hög risk	Hög till mycket hög risk
Manifest hjärt-kärlsjukdom, CKD 4–5 eller diabetes med mikroalbuminuri	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk

Risk för död i hjärt-kärlsjukdom i relation till blodtryck, riskfaktorer, asymtomatisk organpåverkan, diabetes, njursjukdom (CKD stadium 3, eGFR 30–60 mL/min/1,73 m²; CKD stadium 4–5, eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) och manifest hjärt-kärlsjukdom. Se Faktaruta 2 för ytterligare information. Låg, måttlig, hög och mycket hög risk motsvarar < 1 %, 1–4 %, 5–9 % respektive ≥ 10 % risk för död i hjärt-kärlsjukdom inom 10 år. Patienter med maskerad hypertoni har en risk motsvarande manifest hypertoni; vitrockshypertoni, särskilt utan riskbelastning, har en avsevärt lägre risk än manifest hypertoni. Efter referens 4.

Dyslipidemi vid hypertoni ökar risken för kardiovaskulära händelser. Patienter med hypertoni och samtidig hyperkolesterolemi bör erbjudas behandling av båda riskfaktorerna (2). Statinbehandling minskar kardiovaskulära händelser för patienter med hypertoni och samtidig mild till måttlig hyperkolesterolemi (totalt kolesterol $\leq 6,5$ mmol/L) (20).

”Blodtryckssänkningen i sig torde vara den viktigaste faktorn för behandlingsvinsterna”

Farmakologisk behandling

De stora antihypertensiva läkemedelsklasserna är *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hämmare, angiotensin-receptorblockerare (ARB), beta-receptorblockerare, kalciumantagonister och diuretika av tiazidtyp (bendroflumetiazid, hydroklortiazid, klortalidon). De ger var för sig en likartad blodtryckssänkning med omkring 10/5 mm Hg. De reducerar alla insjuknandet i stroke. Effekterna på kranskärlsjukdom, hjärt-kärlmortalitet och mortalitet oavsett orsak är mindre uttalade.

Blodtryckssänkningen i sig torde vara den viktigaste faktorn för behandlingsvinsterna (Figur 3). Det har dock föreslagits att ACE-hämmare minskar risken för kranskärlssjukdom mer än kalciumantagonister, medan effekten på stroke är mindre (21). Andra studier har visat att kombinationen ACE-hämmare och kalciumantagonist minskar risken för komplikationer mer än kombinationen ACE-hämmare och diuretika (22) eller beta-receptorblockerare och diuretika (23).

Beta-receptorblockerare förefaller förebygga stroke sämre än övriga läkemedelsklasser, effekterna på hjärtinfarkt och död är små och behandlingseffektiviteten har ifrågasatts (24). En orsak kan vara att beta-receptorblockerare sänker pulstrycket och centralt blodtryck i mindre grad än andra läkemedelsklasser.

Läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet (ACE-hämmare eller ARB) minskar eller senarelägger insjuknandet i typ 2-diabetes. Tiaziddiuretika och beta-receptorblockerare, särskilt i kombination, ökar risken för nydebuterad diabetessjukdom (2). Sådana effekter av nyinsjuknande i typ 2-diabetes på kardiovaskulära händelser har dock inte påvisats i randomiserade kontrollerade studier. Detta kan bero på en alltför kort uppföljning för att komplikationer ska hinna utvecklas.

Läkemedelsbehandling av hypertoni påverkar inte livskvaliteten ofördelaktigt, biverkningsfrekvensen är låg och behandlingsavbrott till följd av biverkningar är sällsynt (2). Trots detta avbryter en av fyra patienter behandlingen inom ett år (25). Bristande persistens är vanligare hos män, yngre, de med lindrig blodtrycksstegring och hos utlandsfödda. Att kombinera två eller fler läkemedelsklasser med olika verkningsmekanismer i låg eller måttlig dos ger ofta bättre blodtryckssänkning och färre biverkningar än ett enskilt läkemedel i hög dos (26).

Antihypertensiva läkemedelsklasser Hämmare av angiotensin converting enzyme (ACE)

De olika ACE-hämmarna har likartad blodtryckssänkande effekt, förhindrar kardiovaskulära händelser och progressiv njurskada, samt är väl dokumenterade vid diabetesnefropati och systolisk vänsterkammardysfunktion (2–4,10–12).

Faktaruta 2. Markörer som utöver blodtrycket används för att bedöma framtida risk för hjärt-kärlsjukdom. Modifierat efter referens 4.

Risikfaktorer

- Manligt kön
- Ålder (kvinnor ≥ 65 år; män ≥ 55 år)
- Rökning
- Lipidrubbnings (totalcholesterol $> 4,9$ mmol/L och/eller LDL $> 3,0$ mmol/L och/eller HDL $< 1,0$ mmol/L [män] eller $< 1,2$ mmol/L [kvinnor] och/eller triglycerider $> 1,7$ mmol/L)
- Förhöjt fasteglukos (6,1–6,9 mmol/L i plasma) och/eller nedsatt glukostolerans vid oral belastning (2 h: 7,8–11,0 mmol/L)
- Fetma (≥ 30 kg/m²) och/eller ökat bukomfång ≥ 88 cm (kvinnor) eller ≥ 102 cm (män)
- Förtida hjärt-kärlsjukdom (< 65 års ålder för kvinnor och < 55 års ålder för män) hos förstegradssläktingar

Asymtomatisk organpåverkan

- Pulstryck hos äldre ≥ 60 mm Hg
- Ankel/armindex $< 0,9$ (systoliskt blodtryck)
- Pulsåtgångshastighet i aorta > 10 m/s
- Ökad intima-mediatjocklek ($> 0,9$ mm) eller plack i karotisartärer
- Vänsterkammarmhypertrofi med EKG (till exempel Sokolow-Lyon > 35 mm [SV1 + RV5 eller största S + största R], RaVL > 11 mm eller *Cornell voltage duration product* $> 2 440$ mm $\times$ ms [för män (RaVL + SV3 i mm) $\times$ QRS-duration i ms och för kvinnor (RaVL + SV3 + 8 i mm) $\times$ QRS-duration i ms]); eller med ekokardiografi (vänsterkammarmassa > 115 g/m² för män och > 95 g/m² för kvinnor); ökad risk vid koncentrisk hypertrofi med relativ väggtjocklek $> 0,42$ (tjocklek av septum + bakvägg/vänsterkammardiameter i diastole)
- Albumin/kreatininkvot i urin 3–30 mg/mmol eller mikroalbuminuri (30–300 mg/24 h)
- Kronisk njursvikt (CKD) stadium 3 (eGFR 30–60 mL/min/1,73 m² kroppsyta)

Diabetes mellitus

- Förhöjt fasteglukos ($\geq 7,0$ mmol/L i plasma) eller $\geq 11,1$ mmol/L efter 2 h vid oral belastning och/eller HbA1c ≥ 48 mmol/L; två patologiska värden krävs för diagnos

Kardiovaskulär sjukdom och njursjukdom

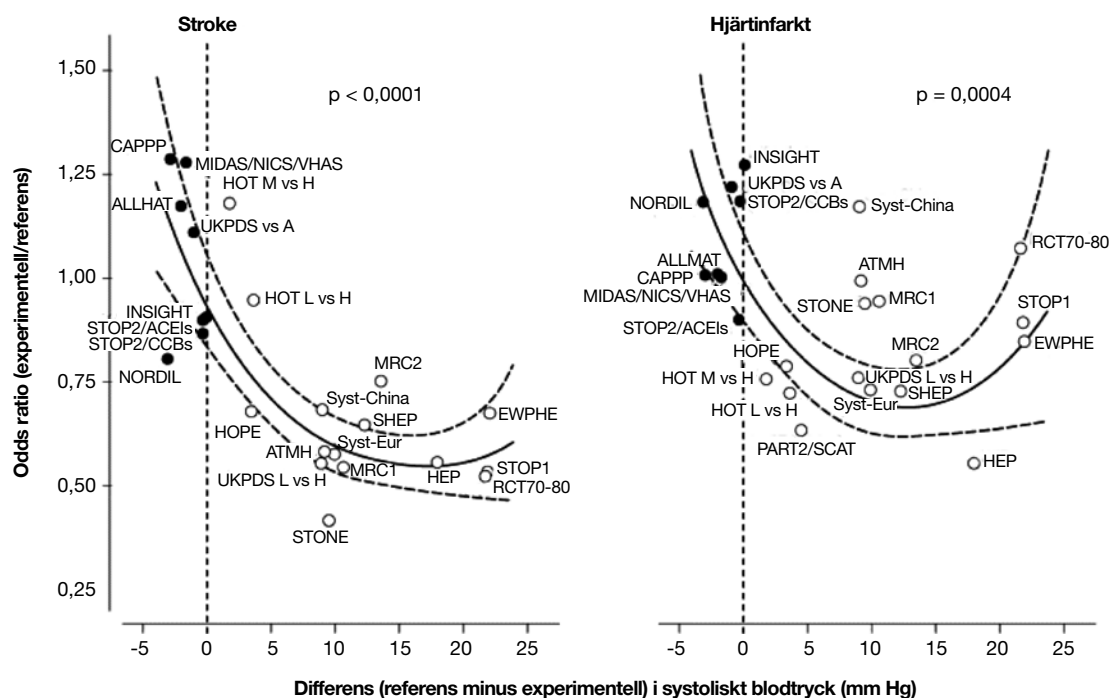
- Transitorisk ischemisk attack/stroke
- Koronar hjärtsjukdom
- Kronisk hjärtsvikt med bevarad eller nedsatt vänsterkammarmfunktion
- Symtomgivande perifer artärsjukdom
- Kronisk njursvikt (CKD) stadium 4–5 (eGFR < 30 mL/min/1,73 m² kroppsyta) eller makroalbuminuri (> 300 mg/24 h)
- Avancerad retinopati (Keith-Wagner stadium III–IV)

Faktaruta 3. Blodtrycksmätning.

- Blodtrycket ska mätas på ett standardiserat sätt
- Använd validerad och kalibrerad utrustning
- Bekvämt sittande med ryggstöd och fötterna på golvet (eller liggande) och med armen vilande; manschett i hjärthöjd
- Mät efter 3–5 minuters vila i lugn och ro; inga samtal eller aktiviteter
- Inget kaffe eller tobak de senaste 30 minuterna
- Använd manschett på överarmen med rätt manschettstorlek (normalt 12 cm vid ett armomfång på 22–32 cm, bredare vid större och smalare vid mindre omfång)
- Minst två mätningar, fler om > 5 mm Hg skillnad; avläs på närmast jämn siffra och använd medelvärde
- Mät i båda armar första gången. Välj därefter höger arm, eller om olika värde (> 10 mm Hg skillnad) välj den sida som har högst värde
- Mät också i stående efter 1 och 3 minuter hos äldre, diabetespatienter eller när ortostatisk hypotension kan befaras
- Notera hjärtfrekvens i vila (och i stående); hög hjärtfrekvens är en riskmarkör

Morbiditet och mortalitet reduceras då patienter med hög kardiovaskulär risk behandlas med ACE-hämmare, och effekten anses vara utöver enbart blodtryckssänkningen. Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet med ACE-hämmare eller ARB minskar risken för att insjukna i förmaksflimmer och recidiv av flimmerarytmi (27,28). Ett aktivt renin-angiotensin-aldosteronsystem (till exempel vid

njursvikt, hjärtsvikt, dehydrering eller diuretikabehandling) ökar känsligheten för ACE-hämmare och dosen bör anpassas. Hosta är en relativt vanlig biverkan (10–15 %) och ses oftare vid obstruktiv lungsjukdom och hos kvinnor. Den är alltid reversibel inom en vecka efter utsatt terapi. En fruktad men sällsynt biverkan är angioneurotiskt ödem.

Figur 3. Relation mellan odds ratio för stroke och hjärtinfarkt, och förändring i systoliskt blodtryck.

Relation mellan odds ratio för fatal och icke-fatal stroke (vänster) och fatal och icke-fatal hjärtinfarkt (höger), och förändring i systoliskt blodtryck med behandling. Regressionslinjer med 95 % konfidensintervall. Fyllda symboler representerar studier som jämför äldre mot yngre läkemedelsklasser. (Från [9], The Lancet 2001;358, Staessen et al., Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis, p1305–1315, © 2001, med tillstånd från Elsevier.)

Angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB)

De olika preparaten inom klassen förefaller ha likartade och väl dokumenterade effekter avseende morbiditet och mortalitet (2–4,10–12). Man ser liknande gynnsamma effekter som med ACE-hämmare vid hypertoni, hypertensiv hjärtsjukdom, systolisk vänsterkammahjärtsvikt, nyinsjuknande i typ 2-diabetes, typ 2-diabetes med njurpåverkan och progressiv njurskada (29). ACE-hämmare och ARB ska inte kombineras då risken för komplikationer ökar (4,5,10). Biverkningsprofilen för ARB är gynnsam och liknar den för ACE-hämmare med undantag för att hosta inte är överrepresenterat.

Kalciumantagonister

Kalciumantagonister är en heterogen läkemedelsgrupp. Dihydropyridingruppen ger perifer vasodilatation men ringa påverkan på inotropi och kronotropi. Fenylalkylamingruppen och i mindre grad bensotiazepingruppen har utöver vasodilaterande effekter negativa inotropa och kronotropa effekter, vilket utnyttjas vid behandling av vissa hjärtarytmier. Dihydropyridiner har svag bronkdilaterande och diuretisk effekt. För dihydropyridiner med lång effektduration finns mer omfattande dokumentation avseende morbiditet och mortalitet vid hypertoni än för övriga grupper kalciumantagonister (2–4). Kalciumantagonister har obetydliga effekter på glukosomsättning eller lipidmetabolism. Biverkningar relaterade till vasodilatation är dosberoende och relativt vanliga, särskilt för dihydropyridingruppen. Verapamil ger ofta obstipation. Huvudvärk, ansiktsrodnad, värme-känsla och yrsel brukar vara övergående; ankelsvullnad och

ödem försvinner sällan spontant och påverkas ringa av diuretika men motverkas av läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

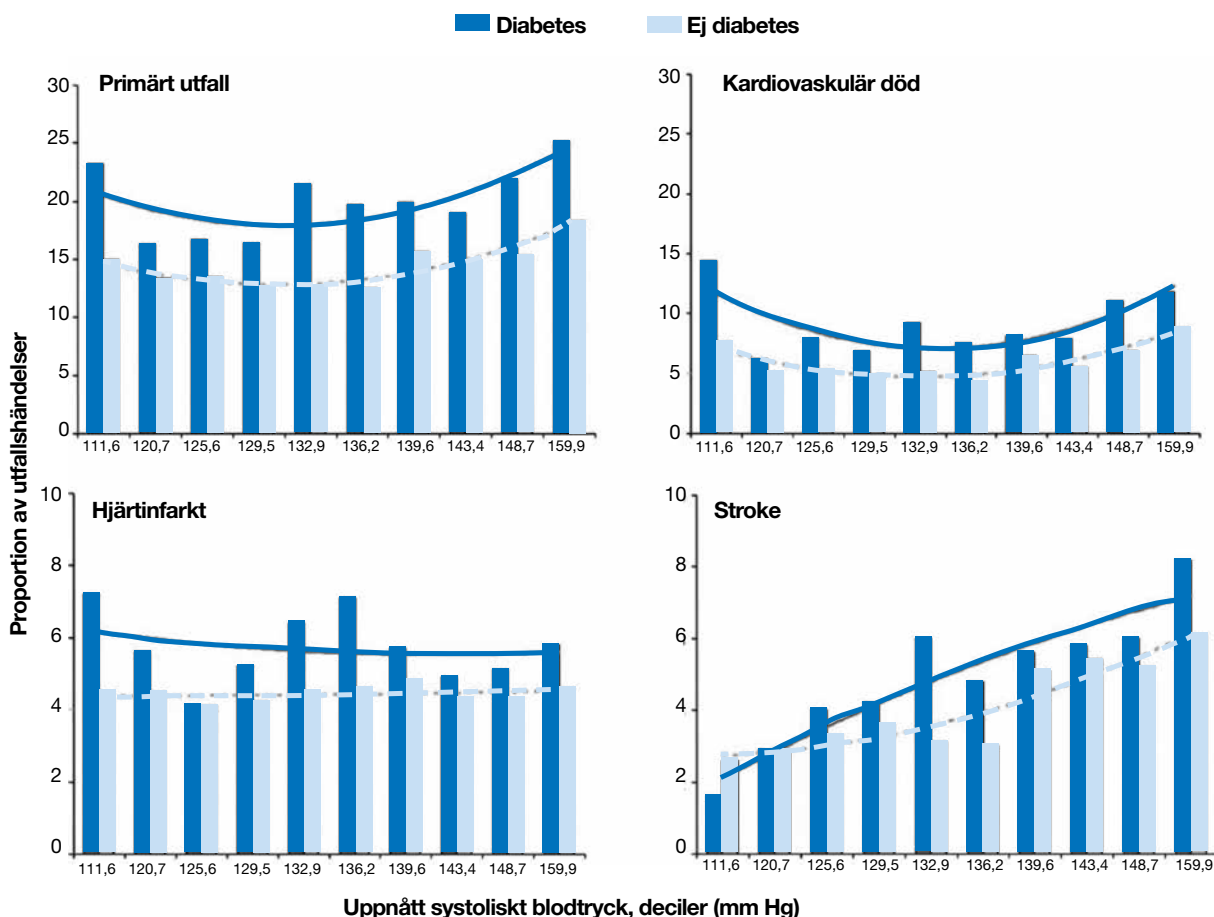
Diuretika

Diuretika ger långsamt insättande blodtryckssänkning. Redan låga doser ger god blodtryckssänkning medan de diuretiska och negativa metabola effekterna är dosberoende. Diuretika av tiazidtyp är mycket väl dokumenterade avseende sjuklighet och död vid hypertoni (2–4,10). De motverkar osteoporos vilket kan vara en fördel, särskilt hos äldre. Vid nedsatt njurfunktion är effekten av tiazider liten. Då väljs lämpligen loopdiuretika, som har likartad blodtryckssänkande effekt men saknar dokumentation på morbiditet och mortalitet. Diuretika påverkar glukosomsättningen negativt och ger, åtminstone övergående, stegrade kolesterolvärden och triglycerider.

Beta-receptorblockerare

Beta-receptorblockerare har blodtryckssänkande effekt redan vid låga doser. Beta-1-selektiv receptorblockad minskar risken för metabola sidoeffekter och biverkningar från luftvägar och perifer cirkulation. Beta-receptorblockerare är väl dokumenterat vid vissa hjärtsjukdomar och är särskilt lämpliga vid samtidig hypertoni (2–5). Vid behandling av ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt eller arytmier är högre doser motiverade och dokumenterade. Beta-receptorblockerare kan förvärra symtom vid *claudicatio intermittens*, men det finns inte underlag för att de förvärrar symtom vid

Figur 4. Proportion av utfallshändelser i relation till uppnått systoliskt blodtryck.



Proportion av utfallshändelser i relation till uppnått systoliskt blodtryck. Totalt deltog 25 548 patienter (9 603 med typ 2-diabetes) > 55 år med hög kardiovaskulär risk, med en uppföljningstid på 4,6 år. Primär utfallsvariabel var kombination av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke och hospitalisering för hjärtsvikt. Undantaget stroke fanns ingen behandlingstvinst med ett uppnått systoliskt blodtryck < 130 mm Hg. (Från [16] i enlighet med Elsevier user license: <http://www.elsevier.com/about/open-access/open-access-policies/oa-license-policy/elsevier-user-license>.)

perifer artärsjukdom mer än annan antihypertensiv terapi (4). Vissa beta-receptorblockerare med vasodilaterande egenskaper (alfa-receptorblockerande egenskaper) uppvisar mer gynnsamma effekter på perifer cirkulation, men är inte studerade avseende sjuklighet och död vid hypertoni. Försämrad glukostolerans, sömnstörningar, trötthet, minskad fysisk prestationsförmåga, bronkkonstriktion och viktuppgång förekommer, liksom en försämrad lipidspegel.

Mineralkortikoid-receptorantagonister (MRA; aldosteronantagonister)

Spironolakton har väl dokumenterad blodtryckssänkande effekt som tillägg vid svårbehandlad hypertoni (3–5,10). Som förväntat förekommer biverkningar med hyperkalemi och hyponatremi. Spironolakton har antiandrogena effekter och kan ge gynekomasti och sexuell dysfunktion. Eplerenon är en aldosteronantagonist med högre selektivitet för hämning av aldosterons mineralkortikoida effekter. Eplerenon ger därför färre biverkningar än spironolakton. Eplerenon har något svagare blodtryckssänkande effekt. Både spironolakton och eplerenon har gynnsamma effekter på sjuklighet

och död vid systolisk vänsterkammerhjärtsvikt, men detta är inte undersökt vid hypertoni. MRA är givna vid behandling av primär aldosteronism där kirurgisk åtgärd inte är aktuell. De är lämpliga vid behandling av patienter med samtidig hjärtsvikt och som tillägg vid svårbehandlad hypertoni.

Alfa-receptorblockerare

Selektiva alfa-1-receptorblockerare sänker blodtrycket och är väl dokumenterade som tillägg till övrig antihypertensiv terapi (3–5,10). De relaxerar också muskulaturen i blåshalsen och prostata och används för behandling av benign prostatahyperplasi. Studier rörande morbiditet och mortalitet vid behandling av hypertoni saknas. I en studie på mild till måttlig hypertoni observerades högre morbiditet med alfa-receptorblockerare än med diuretika i monoterapi (30). Biverkningar i form av ortostatisk hypotension, nästäppa, huvudvärk och muntorrhet förekommer. Med hänsyn till biverkningsprofilen och oklara effekter på kardiovaskulär sjuklighet används alfa-receptorblockerare främst som tilläggsbehandling.

Faktaruta 4. Blodtrycksmätning utanför sjukvårdsmiljön (i hemmet).

Indikationer

- Det är i många fall befogat att verifiera en behandlingskrävande hypertoni genom blodtrycksmätning utanför sjukhusmiljön.
- Misstanke om vitrockshypertoni (*white coat hypertension*), till exempel mild hypertoni på mottagningen eller hypertoni hos individer med låg kardiovaskulär risk utan tecken på organpåverkan.
- Misstanke om vitrockseffekt (stress vid sjukvårdskontakter, *white coat effect*).
- Misstanke om maskerad hypertoni, till exempel individer med hög kardiovaskulär risk eller lätt förhöjt blodtryck på mottagningen och tecken på organpåverkan eller patologisk blodtrycksstegring under arbete.
- Övåntade symtom eller biverkningar.
- Utvärdera och följa behandling.
- Öka patientens delaktighet och följsamhet till behandling.
- Hög riskpatienter och gravida i behov av strikt kontroll.
- Isolerad systolisk hypertoni, ett tillstånd där blodtryck utanför mottagningen ofta är lägre.
- Utredning av resistent hypertoni.

Genomförande och tolkning av hembloodtryck

- Använd validerad halvautomatisk utrustning avsedd för överarm och mät under samma standardiserade betingelser som för konventionellt uppmätt blodtryck.
- Mät morgon och kväll, två mätningar vid varje tillfälle med 1–2 minuters mellanrum.
- Mät under minst tre dagar men helst alla sju dagar under en vecka för diagnostik, för att värdera läkemedelsförändringar eller inför mottagningsbesök. Exkludera första dagens värden och medelvärdesberäkna sedan alla måttillfällen.
- Mät minst en gång i veckan vid långsiktig uppföljning.
- Registrera mätresultatet i en loggbok eller elektroniskt direkt efter mätningen.
- Patienten ska kontakta ansvarig läkare om resultaten är avvikande och avråds från att på egen hand förändra medicineringen.
- Vid arytmier blir mätresultaten osäkra och flera mätningar kan krävas.
- Blodtryck ≥ 135 mm Hg systoliskt och/eller ≥ 85 mm Hg diastoliskt betraktas som hypertoni.

Genomförande och tolkning av ambulatorisk blodtrycksmätning

- Använd validerad utrustning och mät under en vardag/arbetsdag med normal aktivitet.
- Tre mätningar per timme under hela dygnet rekommenderas (färre mätningar nattetid kan öka osäkerheten avsevärt) och > 70 % av mätningarna dag och natt bör finnas för att undersökningen ska vara tillfredsställande; då är enskilda avvikande värden av ringa betydelse.
- Använd dagbok för aktiviteter och eventuella symtom under dygnet.
- Utvärdera undersökningen på ett strukturerat sätt. Beräkna medelvärde för dag, natt och dygn och förändring natt/dag. Medelvärden för nattperioden är prognostiskt starkare än för värden dagtid.
- Blodtryck ≥ 130 mm Hg systoliskt och/eller ≥ 80 mm Hg diastoliskt över dygnet, ≥ 135 mm Hg och/eller ≥ 85 mm Hg dagtid och ≥ 120 mm Hg och/eller ≥ 70 mm Hg under natten betraktas som hypertoni.
- Relationen natt/dag har prognostisk betydelse men ger lite tilläggsinformation utöver medelvärdena.

Hälsoekonomiska aspekter

Svenska hälsoekonomiska beräkningar visar att det är *kostnadsbesparande* att behandla äldre kvinnor och män (över 65 års ålder) samt medelålders män (över 50 års ålder) med okomplicerad hypertoni (2). Jämfört med många andra insatser i sjukvården är behandling *kostnadseffektivt* för kvinnor och män i övriga åldersgrupper. Antihypertensiva läkemedel är billiga. Det är mer kostnadseffektivt att ytterligare sänka blodtrycket hos patienter med måttlig eller hög risk genom utökad läkemedelsbehandling, än att sänka blodtrycksgränserna för att erbjuda terapi till fler patienter med låg risk. Också behandling av hyperlipidemi med statiner hos patienter med hypertension och måttlig kardiovaskulär risk är kostnadseffektivt (31).

Referenser

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
2. Lindholm LH, Ageräs I, Carlberg B, et al. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004. SBU-rapport 170/1–2. Uppdatering 2007 (Kahan T, Dahlgren H, de Faire U, et al). SBU-rapport 170/1U, s. 1–195.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults (update). (Clinical guideline 127) 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
5. Weber MA, Schiffrin EL, White EB, et al. Clinical Practice guidelines for the management of hypertension in the community: A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014;32:3–15.

6. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring: ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779–85.
7. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring: European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731–68.
8. Drevenborn E, Nyström F, Wallin J. Hembloodtrycksmätning. Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2010. Alertrapport 2010-4.
9. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305–15.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2013 Dec 18 [Epub ahead of print].
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11–66.
12. Becker GJ, Wheeler DC. KDIGO Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;Suppl 2:337–414.
13. Ljungman C, Mortensen L, Kahan T, et al. Treatment of mild-to-moderate hypertension in a gender perspective – a systematic review of the literature. *J Womens Health* 2009;18:1049–62.
14. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123:2434–506.
15. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–810.
16. Redon J, Mancia G, Sleight P, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:74–83.
17. Cederholm J, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II). *J Hypertens* 2012;30:2020–30.
18. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–93.
19. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int* 2014;85:536–46.
20. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
21. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386–92.
22. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New Engl J Med* 2008;359:2417–28.
23. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907–13.
24. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–53.
25. Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, et al. Factors associated with persistence to antihypertensive treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1955–64.
26. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427–34.
27. Zhang Y, Zhang P, Mu Y, et al. The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:521–31.
28. Han M, Zhang Y, Sun S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:405–15.
29. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16–29.
30. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967–75.
31. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, et al. The lifetime cost-effectiveness of amlodipine + atorvastatin compared to atenolol + atorvastatin, amlodipine alone and atenolol alone: Results from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Pharmacoeconomics* 2009;27:221–30.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Primärpreventiv trombocythämmande behandling

Anders Gottsäter, Mika Skeppholm

Sammanfattning

Medan dokumentationen för sekundärprevention av hjärt-kärlsjukdom med trombocythämmande läkemedel är övertygande är trombocythämning som primärprevention omdiskuterad. Europeiska riktlinjer avråder från acetylsalicylsyra (ASA) i primärprevention, medan flera amerikanska riktlinjer rekommenderar ASA som primärprofylax hos vissa grupper av diabetespatienter, personer med tio års risk för kardiovaskulär händelse över viss gräns eller till och med till alla individer över 50 år.

Primärpreventiva studier baseras på populationer med olika grad av risk för hjärt-kärlsjukdom, och både ASA-doseringen (från 100 mg varannan dag till 500 mg/dag) och utfallsmått varierar.

I *Antithrombotic Trialists (ATT) Collaborations* metaanalys, baserad på sex primärpreventiva studier av 95 000 individer, gav ASA-behandling en 12 % relativ riskreduktion (RRR) med en mycket liten absolut vinst (0,51 % vs. 0,57 % per år; $p = 0,0001$) avseende allvarlig kärlhändelse, och 23 % (0,18 % vs. 0,23 % per år; $p < 0,0001$) avseende icke-fatal hjärtinfarkt, men ingen effekt på stroke (0,20 % vs. 0,21 % per år; $p = 0,4$) eller kardiovaskulär mortalitet (0,19 % vs. 0,19 % per år; $p = 0,7$). En senare metaanalys av nio studier med 100 076 deltagare visade även en minskad totalmortalitet (RR 0,94 [95 % CI 0,88–1,0]) och färre ischemiska stroke (RR 0,86 [95 % CI 0,75–0,98]). De absoluta vinsterna med ASA-behandling är således mycket små i primärpreventiva studier.

Dessutom måste vinsten avseende ischemiska händelser vägas mot blödningskomplikationer. I *ATT Collaboration* ökade risken för gastrointestinal (GI) eller annan extrakraniell blödning (0,10 % vs. 0,07 % per år; $p < 0,0001$) med ASA-behandling. Den senare metaanalysen visade ökad risk för hemorragisk stroke (RR 1,36 [95 % CI 1,01–1,82]), allvarlig blödning (RR 1,66 [95 % CI 1,41–1,95]) och GI-blödning (RR 1,37 [95 % CI 1,15–1,62]).

Effekten av ASA som primärprevention hos diabetespatienter skiljer sig inte från den hos icke-diabetiker. Det finns inga övertygande bevis för könsskillnader i effekt.

Sammanfattningsvis saknas stöd för primärpreventiv behandling med ASA i syfte att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom både hos individer med och utan diabetes.

Bakgrund

Trombocyterna spelar en central roll för uppkomsten av trombos i artärsystemet, och övertygande dokumentation för sekundärprofylaktisk behandling av hjärt-kärlsjukdom med trombocythämmande läkemedel redovisas i till exempel *Antithrombotic Trialists (ATT) Collaborations* metaanalyser 2002 (1) och 2009 (2). Trombocythämmande behandling

som primärprevention hos individer utan känd aterosklerotisk sjukdom är däremot betydligt mera omdiskuterad. Den enda trombocythämmaren vars effekter studerats i ren primärprevention är acetylsalicylsyra (ASA) varför vi kommer att fokusera på detta preparat i nedanstående sammanställning. Av de nyare preparaten (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) har förvisso klopidogrel studerats primärpreventivt i CHARISMA-studien (3), men då i kombination med ASA jämfört med enbart ASA i en population med hög risk för kardiovaskulär sjukdom. Denna studie visade ingen signifikant vinst av tilläggsbehandling med klopidogrel, och primärpreventiv monoterapi med klopidogrel har alltså inte studerats.

I USA rekommenderas enligt vissa riktlinjer ASA som primärprofylax till specifika grupper; av *American Diabetes Association* (4) till vissa grupper av diabetespatienter, av *U.S. Preventive Service Task Force* (5) till personer med en skattad tioårsrisk för kardiovaskulär händelse över en viss gräns, och av *American College of Chest Physicians* även till personer ≥ 50 år utan särskilda riskfaktorer (6). *European Society of Cardiology* rekommenderar däremot inte ASA som primärpreventiv behandling på grund av risken för bieffekter i form av blödning (7).

Primärpreventiva effekter på kardiovaskulär sjukdom

I *Thrombosis Prevention Trial* (8) visade sig behandling med 75 mg ASA dagligen hos 2 540 patienter med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom innebära minskad risk för ischemisk hjärtsjukdom under en uppföljningstid på i medeltal 6,7 år. I *British Male Doctors* (9) studerades effekterna av 500 mg ASA dagligen under sex år i en icke-placebokontrollerad studie av 5 139 friska läkare, utan att man kunde påvisa någon signifikant minskning av förekomsten av kardiovaskulär sjukdom. *Physician's Health Study* (10) var en placebokontrollerad studie av 325 mg ASA varannan dag under fem år i vilken man hos 22 071 friska läkare fann en 44 % ($p < 0,00001$) relativ riskreduktion avseende hjärtinfarkt. Effekten sågs dock enbart hos individer ≥ 50 års ålder, och ingen vinst sågs vad gäller kardiovaskulär mortalitet. Även i *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) (11) demonstrerades relativa riskreduktioner på 15 % ($p = 0,03$) avseende kardiovaskulär sjukdom respektive 36 % ($p = 0,002$) avseende hjärtinfarkt vid behandling med 75 mg ASA jämfört med placebo hos 18 790 patienter i åldern 50–80 år med känd arteriell hypertension, medan ingen effekt sågs avseende strokeinsjuknande. I *Primary Prevention Project* (12) studerades effekterna av ASA 100 mg dagligen utan placebokontroll under 3,7 år hos 4 495 individer med en av följande kardiovaskulära riskfaktorer: hypertension, hyperkolesterolemi, diabetes, obesitas, hereditet för tidig ischemisk hjärtsjukdom eller ålder ≥ 65 år. De relativa riskreduktionerna var 23 % ($p = 0,014$) för kardiovaskulära händelser och 44 % ($p = 0,049$) för kardiovaskulär död. Dock uppnåddes detta till priset av ett ökat antal allvarliga blödningar, se

nedan. Hos 39 876 friska kvinnor över 45 års ålder jämförde Ridker och medarbetare (13) 100 mg ASA varannan dag mot placebo, varvid man fann lägre relativ risk (RR) 0,83 för stroke (95 % konfidensintervall [CI] 0,69–0,99) men ej för hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död. I en placebokontrollerad studie på 1 276 typ 1- och typ 2-diabetespatienter över 40 år med ankel-brachial index $\leq 0,99$ men utan symtomatisk aterosklerotisk sjukdom fann Belch och medarbetare (14) ingen effekt av ASA 100 mg dagligen avseende minskning av kardiovaskulära händelser eller mortalitet. I en studie från Japan (15) avseende effekt av ASA 81–100 mg dagligen hos patienter med typ 2-diabetes var resultaten likartade utöver att en reduktion av kardiovaskulär död kunde påvisas. Resultaten baserades dock på enbart 11 händelser. I en placebokontrollerad studie på 3 350 i övrigt friska individer med ankel-brachial index $< 0,95$ utvärderades effekten av ASA 100 mg dagligen under uppföljning på i medeltal 8,2 år utan att signifikant reduktion av kardiovaskulära händelser kunde påvisas (16). Mortalitetsdata redovisas i samtliga studier, men ingen har lyckats dokumentera minskad totalmortalitet.

Doseringen av ASA har således varierat avsevärt mellan studierna, från 100 mg varannan dag i den största studien (13) upp till 500 mg dagligen (9). *ATT Collaboration* konstaterade 2002 att den optimala ASA-dosen är 75–150 mg dagligen (1) och att skyddseffekten av ASA mot kardiovaskulära händelser avtar vid doser över eller under detta intervall. Det finns teoretiskt underlag för att balansen mellan hämning av antitrombotiskt prostacyclin (från kärlväggen) och protrombotiskt tromboxan (från trombocyterna) påverkar nettoeffekten av ASA-behandling, talande för att lägsta effektiva dos skall användas. På senare år har det emellertid ifrågasatts om en daglig dos är tillräcklig hos patienter med en snabbare omsättning av trombocyter. Studier på framförallt patienter med diabetes har visat att 75–100 mg två gånger dagligen ger en effektivare hämning av tromboxanberoende trombocytaktivering än ASA i motsvarande eller högre doser givna en gång dagligen (17–19). Trots att doseringarna 100 mg (13) eller 325 mg (10) varannan dag således torde vara inadekvata, är dock risknivåerna i studiepopulationerna så låga att de absoluta vinsterna skulle ha varit mycket små även med bättre ASA-dosering.

ATT Collaborations metaanalys från 2009 (2) baserades på primära patientdata från sex av de ovan nämnda primärpreventiva studierna (8–13) omfattande 95 000 individer. Den visade att ASA-behandling gav en sammanlagd relativ riskreduktion avseende allvarlig kärlhändelse motsvarande 12 % (0,51 % vs. 0,57 % per år; $p = 0,0001$; *number needed to treat* [NNT] 1 667), och icke-fatal hjärtinfarkt 23 % (0,18 % vs. 0,23 % per år; $p < 0,0001$; NNT 2 000). Ingen strokepreventiv effekt (0,20 % vs. 0,21 % per år; $p = 0,4$) eller effekt på hjärt-kärlmortalitet (0,19 % vs. 0,19 % per år; $p = 0,7$) kunde visas. En senare metaanalys (20) innefattande alla nio ovan redovisade studier (8–16) baserades på 100 076 patienter, men slutsatserna skiljde sig inte markant från de i *ATT Collaborations* analys från 2009 (2), utöver att man fann en 6 % reduktion i totalmortalitet (RR 0,94 [95 % CI 0,88–1,0], NNT 1 111), samt 14 % relativ och 0,13 % absolut riskreduktion årligen avseende ischemisk stroke (RR 0,86 [95 % CI 0,75–0,98], NNT 769). Raju och

medarbetare (20) fann emellertid också en ökning av antalet intrakraniella blödningar (RR 1,36 [95 % CI 1,01–1,82], *number needed to harm* [NNH] 1 250) varför det totala antalet stroke ej påverkades.

Inga bevis finns för olika effekt hos män och kvinnor i de studier som innefattat individer av båda könen (2), och effekten av ASA som primärprevention hos diabetespatienter skiljer sig inte från effekten hos individer utan diabetes (2,21). Specifika metaanalyser av studier enbart omfattande diabetespatienter har ej heller kunnat dokumentera övertygande effekter i denna grupp (22,23).

”Doseringen av ASA har varierat avsevärt mellan studierna”

Blödningskomplikationer

I en population med låg risk för kardiovaskulär händelse måste blödningskomplikationer relaterade till ASA-behandling vägas mot den vinst behandlingen ger avseende ischemiska händelser. Den tydligaste riskökningen avseende allvarlig blödning sågs i *Primary Prevention Project* (12); 1,1 % vs. 0,3 % ($p < 0,0008$). I *Physician's Health Study* (10) sågs en icke-signifikant ökad stroke risk i ASA-gruppen, orsakad av ökad risk för både intrakraniell blödning samt en ökning av transfusionskrävande blödning (RR 1,71 [95 % CI 1,09–2,69]). I HOT-studien (11) sågs signifikant fler allvarliga blödningar i ASA-gruppen ($p < 0,001$), och den vanligaste lokaliseringen av dessa blödningar var i gastrointestinal (GI)-kanalen. Även i WHS (13) noterades en signifikant ökad risk för transfusionskrävande GI-blödning i ASA-gruppen (RR 1,4 [95 % CI 1,07–1,83], $p = 0,02$). *ATT Collaborations* metaanalys (2) visade att behandling med ASA ökade risken för större GI- eller annan extrakraniell blödning (0,10 % vs. 0,07 % per år; $p < 0,0001$; NNH 3 333). I den senare metaanalysen av Raju och medarbetare (20) sågs signifikant ökade risker för hemorragisk stroke (RR 1,36 [95 % CI 1,01–1,82]), allvarlig blödning (RR 1,66 [95 % CI 1,41–1,95]) och GI-blödning (RR 1,37 [95 % CI 1,15–1,62]).

Begränsningar i generaliserbarhet

Ovan refererade primärpreventiva studier (8–16) är baserade på olika typer av populationer med olika förekomst av tidigare kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Studierna omfattade friska läkare (9,10), friska kvinnor (13), män respektive män och kvinnor med hypertension eller andra kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (8,11–12), diabetespatienter (14,15) respektive i övrigt friska individer med asymtomatisk perifer ateroskleros (16). Doseringen av ASA varierade enligt ovan. Studierna hade också varierande utfallsmått. Sammantaget gör detta att resultaten är svåra att jämföra och implementera med ett förväntat resultat i en specifik population. Trots detta har man ofta lyft ut ett sekundärt utfallsmått och låtit det få stor betydelse i debatt

ten, och metaanalyserna har tolkats som rådgivande snarare än hypotesgenererande (24).

Resultaten av fyra stora pågående primärpreventiva studier, två på diabetespatienter (25,26), en på individer med hög ålder (27) och en på individer med hög kardiovaskulär risk (28) förväntas bli tillgängliga under de närmaste fem åren.

”Vid primärprevention hos asymtomatiska friska individer finns stor risk för låg följsamhet”

Reflektioner

Frekvensen av allvarlig gastrointestinal blödning relaterad till ASA-behandling varierar kraftigt och är bland annat beroende av ålder, tidigare känd gastrointestinal problematik (29) samt av variationer i studieprocedurer och rapportering. I metaanalysen från *ATT Collaboration* (2) framkom även att förekomst av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (förutom hyperlipidemi) innebär förhöjd risk även för allvarlig extrakraniell blödning. Detta innebär att med en ökad kardiovaskulär risk, och därmed ökad vinst av behandling med trombocythämmande läkemedel, följer också ökad blödningsrisk sekundärt till behandlingen. Intressanta är också resultaten av en metaanalys (30) av studier på lågdos-ASA som primärprevention fokuserad på effekt efter stratifiering avseende uppföljningstid. Denna studie (30) visade att både prevention av kardiovaskulära händelser och blödningsrisk minskade med tiden, möjligen beroende på överkorsning mellan grupper, selektion med tiden av patienter med högre tolerans för ASA, samt minskande statistisk styrka på grund av minskat antal händelser då vulnerabla patienter drabbats av händelser på ett tidigare stadium. Följsamhet till behandlingen är också betydelsefull för både dess effekt och kostnader (31). Vid primärprevention hos asymtomatiska friska individer finns stor risk för låg följsamhet, vilket kan påverka både effekten och vinst/risk-förhållandet negativt. Farmakoekonomisk modellering av ASA som primärprevention indikerar att det kan vara en kostnadseffektiv behandling i ett internationellt perspektiv för individer med en årlig risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom $\geq 1\%$ (32).

Konklusion

Sammanfattningsvis saknas stöd för primärpreventiv behandling med ASA i syfte att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom på grund av den mycket lilla absoluta nyttan som dessutom uppvägs av den ökade risken för allvarlig blödning. Detta gäller även hos individer med diabetes.

Referenser

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
3. Bhatt DL, Topol EJ, Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance executive committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004;148:263–8.
4. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694–701.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396–404.
6. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(suppl.):e637S–e668S.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
8. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233–41.
9. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313–6.
10. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129–35.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
12. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89–95.
13. Ridker PM, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.
14. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
15. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–41.
16. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–8.
17. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180–7.

18. Spectre G, Arnetz L, Ostenson CG, et al. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost* 2011;106:491–9.
19. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability of responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220–30.
20. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011;124:621–9.
21. Calvin AD, Aggarwal NR, Hassan Murad M, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2300–6.
22. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
23. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diab Res Clin Pract* 2010;87:211–8.
24. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J* 2013;34:3403–11.
25. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend> (28 November 2013).
26. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
27. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from ASPIRIN in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008;189:105–9.
28. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE). <http://www.arrive-study.com/EN/> (28 November 2013).
29. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–83.
30. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602–12.
31. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2013;126:357.
32. Annemans L, Wittrup-Jensen K, Bueno H. A review of international pharmacoeconomic models assessing the use of aspirin in primary prevention. *J Med Econ* 2010;13:418–27.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Tobaksavvänjning

Hans Gilljam

Sammanfattning

Tobaksberoendet är ett komplext och till stora delar utforskat beroendetillstånd. Evidensen för verksamma behandlingsmetoder är likafullt stor. Allt tobaksbruk innebär en hälsorisk och därför är det viktigt att använda sig av dessa etablerade metoder, särskilt hos kroniska tobaksrökare vilkas liv annars genomsnittligt förkortas 10–11 år. Enligt Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för förebyggande metoder* är råd och stöd grundbultar i behandlingen och de rekommenderar därför vården att satsa på ”kvalificerade rådgivande samtal” vid rökavvänjning, det vill säga den mest intensiva stödformen. Läkemedel kompletterar nämnda evidensbaserade insats. Nikotinläkemedel (*nicotine replacement therapy*, NRT) är förstahandsmedel och finns i en rad beredningsformer. NRT i singelbehandling ökar chansen att bli långvarigt rökfri med cirka 60 % jämfört med placebo. Kombinationer av långverkande och kortverkande NRT kan öka effekten ytterligare. Bupropion är ett antidepressivum som rankats som andrahandspreparat och som ökar chansen med cirka 70 % jämfört med placebo. Vareniklin, även det ett andrahandspreparat, är en acetylkolinreceptoragonist som i singelbehandling kan öka chanserna med cirka 130 % jämfört med placebo. Klinisk uppföljning är viktig och minskar risken för återfall och biverkningar. Översatt till klinisk vardag innebär detta att välutbildade team av rökavvänjare och läkare, med adekvat läkemedelsstöd kan räkna med 25–40 % 12-månaders rökfrihet för hjälpsökande rökare. Snusavvänjning efterfrågas ibland i Sverige. Det vetenskapliga underlaget är svagt och läkemedel spelar ännu så länge en underordnad roll vid behandlingen, som i övrigt lånat mycket från rökavvänjningen.

Inledning

Tobaksberoendet är ett komplext och till stora delar utforskat tillstånd men evidensen för verksamma behandlingsmetoder är likafullt stor. Allt tobaksbruk innebär en hälsorisk och därför är det viktigt att använda sig av dessa metoder, särskilt hos kroniska tobaksrökare vilkas liv annars genomsnittligt förkortas 10–11 år. Råd och stöd är centrala komponenter i behandlingen och enligt Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för förebyggande metoder* ”bör hälso- och sjukvården erbjuda kvalificerat rådgivande samtal till patienter som röker”, det vill säga den mest intensiva stödformen (1). I Sverige kan också snusavvänjning efterfrågas. Snusavvänjningen behandlas separat.

Tobaksberoende

Eftersom primärt nikotinberoende aldrig påvisats anses idag ”tobaksberoende” vara en bättre beskrivning. Tobaksberoendet utgörs av en komplex kombination där nikotin fortfarande har en roll som förstärks av psykologiska, sociala och

olika fysiologiska fenomen. Cigaretten ger det starkaste tobaksberoendet. Bland de cirka 8 000 substanser som beskrivits i tobaksrök från cigaretter finns många ämnen som producenter tillfört för att öka beroendet. Avbruten tillförsel av tobaksrök leder ofta till abstinenssymtom som i sin tur medför risk för återfall. Tidiga återfall skylls det fysiologiska nikotinberoendet medan de sena oftare skylls de övriga fenomenen i tobaksberoendet.

”Råd och stöd är centrala komponenter i behandlingen”

Råd och stöd

Enligt Socialstyrelsen bör det ”Kvalificerade rådgivande samtalet” eftersträvas vid tobaksavvänjning, definierat som en längre, anpassad dialog med patienten som kan inkludera motiverande strategier. Åtgärderna är vanligen teoribaserade (vanligen kognitiv beteendeterapi [KBT], paraded motiverande samtal [MI]) eller strukturerade med vissa fördefinierade komponenter och kan ske i grupp eller individuellt. En kortare variant är ”Rådgivande samtal” som vanligen tar 10–15 minuter men ibland upp till 30 minuter. Det innebär också en anpassad dialog med patienten, kanske kompletterad med motiverande strategier och diverse verktyg och hjälpmedel. Båda metoderna förutsätter oftast en insats av det professionella teamet. Men till och med det enskilda, korta samtalet ”Enkla råd” har evidens för effekt vid tobaksavvänjning. I normalfallet handlar det om korta råd om maximalt 5 minuter, eventuellt åtföljt av broschyr eller liknande (1).

Läkemedelsstudier

Enligt ett stort antal studier förstärker läkemedel effekten av såväl det kvalificerade rådgivande samtalet som övrigt råd och stöd, och ska därför ingå i den professionella behandlingen. Samtliga studier citerade här är genomförda på väsentligen friska vuxna ≥ 18 år som röker ≥ 10 cigaretter/dag sedan minst 2–3 år och som vill sluta. Det finns också en rad studier som genomförts på patientgrupper med etablerade diagnoser som till exempel hjärt-kärlsjukdomar, lungsjukdomar eller psykiska sjukdomar. De har likartade utfall men beskrivs inte särskilt här, med undantag för en väsentlig studie (7). Studierna genomförs oftast med en serie klinikbesök, men telefonuppföljningar förekommer också. I läkemedelsstudier är det vanligt att studiepersonerna får högst 10 minuters rådgivning vid varje klinikbesök eller telefonuppföljning. De allra flesta moderna studier verifierar rökfriheten med biokemiska metoder. Vanligast är att på enkelt sätt (15–30 sekunder) mäta kolmonoxid (CO) i utandningsluft hos rökare. Nikotin, nikotins huvudmetabolit, som mäts i till exempel saliv, urin eller serum med flera kroppsdelar ger en bild av nikotinintaget de senaste 2–3 dagarna. Metoden används rutinmässigt vid studier men är alltför dyr

för rutinbruk. Vid vissa studieupplägg, till exempel där huvuddelen av behandlingen sker på distans, finns få eller inga möjligheter att verifiera rökfriheten biokemiskt. Studier har emellertid kunnat verifiera att självrapporterad rökfrihet oftast stämmer nära överens med den verkliga. Flertalet läkemedelsstudier är genomförda med stöd av producenterna. Tobaksfriheten mäts antingen sex eller tolv månader efter tobaksstoppet. Cochrane Reviews använder sex månader (2–5). Man försöker skilja på punktprevalens rökfrihet respektive kontinuerlig rökfrihet. Vare sig sex eller tolv månaders kontinuerlig rökfrihet eller punktprevalens garanterar fortsatt rökfrihet, och återfall sker i enstaka procent även efter 24 månader (6). *The Lung Health Study* (LHS) intar en särställning bland rökavvänjningsstudier. I en randomiserad men oblandad studie jämförd med *usual care* erbjöds hälften av knappt 6 000 normotensiva rökare med normalt BMI, men med hög cigarettkonsumtion och asymtomatisk lungfunktionsnedsättning, rökavvänjning i grupp med standardiserade råd och stödinsatser i kombination med nikotintugggummi. I interventionsgruppen (*Intention to treat*) var dödligheten 18 % lägre efter 14 år jämfört med *usual care*. Bland verifierade långtidsslutare var dödligheten 21,7 % lägre. Risken var signifikant lägre bland röksslutare för död i koronarkärlssjukdom ($p < 0,02$) respektive kardiovaskulär sjukdom ($p < 0,001$) (7).

Godkända läkemedel i Sverige

Tre olika läkemedel är godkända för tobaksavvänjning: gruppen nikotinläkemedel (*nicotine replacement therapy*, NRT) samt de två substanserna bupropion och vareniklin.

Litteratursökning

I förarbetena till Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för förebyggande metoder* granskades all tillgänglig litteratur från åren 1975–2008 enligt GRADE (1). Då liksom nu har behandlingsöversikter av US DHHS (8,9), UK NICE (10) och särskilt Cochrane Reviews (2–5) utgjort kunskapsbasen. Arbetet med riktlinjerna avslöjade att all relevant litteratur finns på PubMed.

I den aktuella sökningen användes relevanta uppdaterade Cochrane Reviews och PubMed genomfördes (cessation/tobacco cessation, filter: clinical trials 2008 – Oct 2013) för att fånga eventuella nya fynd. Sökningen resulterade i 1 194 artiklar varav åtta relevanta artiklar ej redan bedömda av Cochrane Reviews (2–5). Samtliga åtta artiklar beskriver behandlingar genomförda med patienter med särskilda diagnoser. Deras resultat ändrar inte slutsatserna i Tabell I.

Nikotinläkemedel

Nikotinläkemedel är förstahandsmedel vid rökavvänjning enligt Tandvårds- och Läkemedelförmånsverket, men omfattas inte av läkemedelsförmånen. Nikotinläkemedel finns i många beredningsformer (tuggummi, plåster, nasalspray, inhalator, sugtablett, tuggtablett, oralt pulver, oral spray) men bara en, nikotin nasalspray, är receptbelagd. Övriga kan köpas fritt på apotek och de vanligaste produkterna kan också köpas i dagligvaruhandeln. Nikotinläkemedel minskar röksuget. Effekten av nikotinsubstitutionen, kompletterad med oftast lätta former av råd och stöd, kan utläsas i Tabell I. Valet av nikotinläkemedel kan i den kliniska vardagen gärna överlåtas åt patienten, eftersom produktvalet inte verkar vara avgörande för framgången.

Tabell I. Rökavvänjning.

Läkemedel vs. placebo	Antal studier (patienter)	RR rökfri ≥ 6 månader (95 % CI)	NNT (95 % CI)
NRT (alla)	150 (> 50 000)	1,60 (1,53–1,68)	23 (20–27)
- Tuggummi	55 (22 581)	1,49 (1,40–1,60)	
- Plåster	43 (19 586)	1,64 (1,52–1,78)	
- Tablett/sugtablett	6 (3 405)	1,95 (1,61–2,36)	
- Inhalator	4 (976)	1,90 (1,36–2,67)	
- Nasalspray	4 (887)	2,02 (1,49–2,73)	
Bupropion	36 (11 140)	1,69 (1,53–1,85)	18 (14–23)
Vareniklin	14 (6 166)	2,27 (2,02–2,55)	10 (7–14)
Läkemedelskombinationer			
Plåster + oral NRT vs. singel NRT	9 (9 324)	1,34 (1,18–1,51)	
NRT + bupropion vs. bupropion	4 (3 982)	1,24 (1,06–1,45)	
Läkemedelsgrupper			
Vareniklin vs. NRT	2 (778)	1,13 (0,94–1,35)	
Vareniklin vs. bupropion	3 (1 622)	1,52 (1,22–1,88)	

Att ta halsbloss av en cigarett är det överlägset snabbaste sättet att leverera nikotin till hjärnan. Av de i Sverige tillgängliga produkterna kommer nasalsprayen närmast vad gäller snabb stegring av nikotinkoncentrationen i venöst blod. Därefter kommer de orala produkterna. Den långsammaste koncentrationsstegringen ses vid plåsterbehandling. Olika styrkor på produkterna spelar en roll för den biologiska tillgängligheten och det kan styra valet allt efter den hjälpsökandes aktuella konsumtion. Patientens subjektiva upplevelse får styra, eftersom strävan att nå total nikotinsubstitution med hjälp av läkemedel inte förbättrat behandlingsresultaten och därmed inte är motiverad. Risken för överdosering är dock liten och signalerar tydligt med illamående och kanske kräkningar, vilket alltid leder till terapiavbrott. Långt vanligare är underdosering, vilket leder till att behandlingsinsatsen blir halvhjärtad och kanske bortkastad.

Principen för behandling med nikotinsubstitution är att tobaksslutaren under säkrad nikotintillgång och med hjälp av råd och stöd under cirka två månader ska göra den nödvändiga omställningen till ett tobaksfritt liv, för att senare (under månad tre) avveckla även de sista nikotinresterna under nedtrappning. Påfallande ofta frestas tobaksslutaren att korta ner tiden och/eller minska användningen av nikotinsubstitution. Underbehandling är ett av de större hindren för ett framgångsrikt tobaksstopp.

Det finns indikationer (gränssignifikans) för att medicineringen med nikotinläkemedel ska föregå rökstoppet med några veckor. Enligt Cochrane Review har insättandet av nikotinläkemedel en tid före avtalat stoppdatum fördelar framför att de båda händelserna sammanfaller (RR NRT insatt före stoppdatum: 1,18 [95 % CI 0,98–1,40], åtta studier). Viktiga framgångsfaktorer är dels att personen hinner göra sig bekant med läkemedlet och hinner avgöra om just den beredningen är den rätta, dels att finna att tobakssuget faktiskt avtar vilket tycks sporra dem som tvivlat på sin egen förmåga.

Biverkningar

Nikotin är visserligen ett potent nervgift men i de doser och beredningsformer som gäller för nikotinläkemedel finns inga letala förgiftningar hos vuxna rapporterade. Allvarligare förgiftningsfall hos barn är numera extremt sällsynta.

Vuxna blir illamående, kan kräkas, bli kallsvettiga och få pulsstegring. Besvären kan dröja kvar i upp till sex timmar. På grund av symtomens natur är besvären självbegränsande.

Ett sällfall är gravida kvinnor. Andelen tobaksrökande blivande mödrar är låg i Sverige men här finns också snusande mödrar. Bådas foster exponeras för nikotin. Barn till snusande mödrar har uppvisat neurogena biverkningar och missbildningar som anses bero på nikotinexponering *in utero*. Därför har varningar rests för att även nikotinläkemedel skulle kunna ge samma effekter.

Bupropion

Bupropion är ett andrahandsmedel vid rökavvänjning, och om det ges tillsammans med råd och stöd omfattas det av läkemedelsförmånen. Bupropion minskar röksuget.

Bupropion tros verka genom att hämma återupptaget av dopamin och noradrenalin i centrala nervsystemet. Det finns även vissa studier som talar för att bupropion är en nikotin antagonist på $\alpha 4\beta 2$ -receptorn, det vill säga den acetylkolinreceptor som är mest central vid nikotinberoende.

Bupropion är också substansen i ett antidepressivt läkemedel. Bupropion är trots detta inte mer effektivt än andra farmaka avseende att minska risken för nedstämdhet vid tobaksavvänjning.

Bupropion 150 mg filmdragerad depottablett doseras 150 mg 1 gång dagligen under de första sex dagarna och därefter 150 mg 2 gånger dagligen. Tabletterna ska tas med minst åtta timmars mellanrum. Bupropion säljs i förpackningar om 100 tabletter och behandlingen räcker därför i sju till åtta veckor. Rökstopp ska inplaneras sju till tio dagar efter terapistart. Små och gracila personer kan nå effekt med halva dosen, 150 mg 1 gång dagligen, och kan därmed förlänga terapin.

”Underbehandling är ett av de större hindren för ett framgångsrikt tobaksstopp”

Biverkningar

Till biverkningarna hör insomni, särskilt om kvälldosen tas för sent på dagen. Bupropion kan sänka kramptröskeln och ska inte ges till epileptiker. Inte heller till gravida. Yrsel, huvudvärk, nedstämdhet, tremor och koncentrationsstörningar har rapporterats men kan vara svåra att skilja från nikotinabstinensen.

Vareniklin

Vareniklin är ett andrahandsmedel vid rökavvänjning, och om det ges tillsammans med råd och stöd omfattas det av läkemedelsförmånen.

Vareniklin är en partiell agonist främst på $\alpha 4\beta 2$ -nikotinacetylkolinreceptorerna, vilka utgör cirka 70 % av alla varianter. Effekt ses även på $\alpha 7$ -receptorn och svagare på $\alpha 3\beta 2$ - och $\alpha 6$ -receptorerna. Vareniklin binder till receptorerna och skapar en måttlig nedströms frisättning av dopamin, men genom sin kompetitiva bindning blockerar vareniklin samtidigt exogent tillfört nikotins möjligheter att stimulera det mesolimbiska dopaminsystemet.

Vareniklin ges oralt i tablettform efter upptrappningsschema under totalt tolv veckor (dag 1–3: 0,5 mg 1 gång dagligen, dag 4–7: 0,5 mg 2 gånger dagligen, från dag 8 och kuren ut: 1 mg 2 gånger dagligen). Rökstopp rekommenderas till en till två veckor efter terapistart.

Biverkningar

Illamående drabbar 30 % men är mildt och övergående. Personer med grav njurinsufficiens ska inte ges vareniklin. Inte heller gravida. Personer som drabbas av allvarlig nedstämdhet eller tecken på hjärtpåverkan ska avbryta terapin och kontakta behandlande läkare.

Tabell II. Avvänjning oral tobak (5).

Läkemedel vs. placebo	Antal studier (patienter)	OR snusfri ≥ 6 månader (95 % CI)	Anmärkning
NRT (alla)	8 (1 671)	1,14 (0,91–1,42)	Ej signifikant
Bupropion	2 (293)	0,86 (0,47–1,57)	Ej signifikant
Vareniklin*	1 (431)	1,60 (1,08–2,36)	En enda studie

Kombinationer av läkemedel

Kombinationer två och två av NRT, bupropion eller vareniklin har prövats med varierande resultat (Tabell I) men utan allvarliga biverkningar.

”Efterfrågan på snusavvänjning är liten”

Snus

Först efter prospektiva studier med 50 års uppföljning ser vi vidden av den inhalede tobaksrökens ohälsoeffekter. Det snus vi brukar i Sverige har från 1980-talet kontinuerligt modifierats fram till år 2000 då en särskild tillverkningsstandard (Gothiatek) började tillämpas. Standarden har syftat till att eliminera bakterietillväxten och minska mutageniciteten i snus. År 2013 har vi således ännu så länge individer med högst 20–25 års exponering för dessa produkter.

De långsiktiga skadeverkningarna på hjärta och kärl av snus hos män har sammanfattats efter analyser av åtta prospektiva kohorter med upp till 29 års observationer. Inga säkert ökade risker för hjärtinfarkt eller stroke kunde konstateras, men risken för letal utgång är ökad (11).

Snusavvänjning

Efterfrågan på snusavvänjning är liten. Cirka 5 % av de hjälpsökande till Sluta-Röka-Linjen söker hjälp för snusberoende. I 14 heterogena studier med 5 885 orala tobaksbrukare utan läkemedel, men som fick råd och stöd samt skiftande intensiteter av klinisk uppföljning sågs en effekt; OR 1,98 (95 % konfidensintervall 1,68–2,34) (5).

Det finns bara en studie* som exklusivt behandlat brukare av (svenskt) snus (Tabell II). Övrig litteratur har studerat personer som använt ”oral” tobak vilket bland annat kan betyda tuggtobak. Det anses emellertid att resultaten kan vara giltiga även för snus (5).

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011. <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18484/2011-11-11.pdf>
2. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;(11):CD000146.
3. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD000031.
4. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD006103.
5. Ebbert J, Montori VM, Erwin PJ, et al. Interventions for smokeless tobacco use cessation. Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD004306.
6. Wetter DW, Cofta-Gunn L, Fouladi RT, et al. Late relapse/sustained abstinence among former smokers: a longitudinal study. Prev Med 2004;39:1156–63.
7. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233–9.
8. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
9. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.
10. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=bypublichealth&PUBLICHEALTH=Smoking+and+tobacco&page=2#/search/?reload>
11. Hansson J. Health Effects of Snus Use. Prospective studies of cardiovascular disease, weight gain, and obesity. Thesis. Karolinska Institutet, Stockholm 2012 ISBN 978-917457-909-3.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Humanläkemedel

AUBAGIO (teriflunomid)

ATC-kod: L04AA31

Filmdragerad tablett 14 mg

Innehavare av godkännande för försäljning: Sanofi-Aventis. Ombud: Sanofi-Aventis AB

Godkännandedatum: 2013-08-26. Central procedur.

Indikation, dosering

AUBAGIO är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS) (se avsnitt 5.1 i produktresumén för viktig information om populationen för vilken effekt har fastställts).

Dosering

Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen.

Särskilda populationer

Se produktresumé.

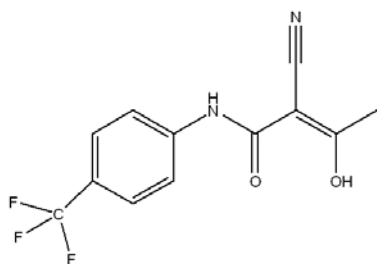
Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna är avsedda för peroral användning. Tabletterna ska sväljas hela med lite vatten. AUBAGIO kan tas med eller utan mat.

Verksam beståndsdel

Den verksamma beståndsdelen i AUBAGIO är teriflunomid som är praktiskt taget olöslig i vatten.

Teriflunomid



Verkningsmekanism

Teriflunomid är ett immunomodulerande medel med antiinflammatoriska egenskaper. Teriflunomid hämmar reversibelt det mitokondriella enzymet dihydroorotatdehydrogenas (DHODH) som krävs för nysyntes av pyrimidin. Till följd av detta reducerar teriflunomid proliferationen av celler som delar sig och som är beroende av nysyntes av pyrimidin för att kunna expandera. Det är inte helt klarlagt på vilket sätt teriflunomid utövar sin terapeutiska effekt vid MS, men effekten medieras genom en minskning av antalet lymfocyter.

Preklinik

Teriflunomid var inte mutagen *in vitro* eller klastogen *in vivo*. Klastogenicitet observerades *in vitro*, men detta ansågs inte vara kliniskt relevant. Inga relevanta effekter avseende karcinogenicitet observerades i studier på mus och råttor.

Teriflunomid var embryotoxisk och teratogen i studier på råttor och kanin, och hos råttor utsöndrades teriflunomid i modersmjölken. Detta har lett till att AUBAGIO är kontraindicerat vid graviditet och amning samt att ett särskilt utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal och ett patientutbildningskort kommer att finnas tillgängligt från tillverkaren med information om risker vid graviditet, se avsnitt "Risker vid graviditet" nedan.

Farmakokinetik

Teriflunomid absorberas nästan fullständigt och oberoende av föda. Halveringstiden är lång (cirka 19 dagar) och det tar därför lång tid, cirka 3,5 månader, att nå steady state. Det finns möjlighet att skynda på eliminationen genom att ge kolestyramin eller aktivt kol.

Teriflunomid elimineras främst genom gallutsöndring av oförändrad substans, men viss metabolism förekommer också. Starka enzyminducerare (till exempel rifampicin) minskar plasmakoncentrationen av teriflunomid något (cirka 40 %) och ska användas med försiktighet.

Teriflunomid hämmar CYP2C8 och kan öka exponeringen av CYP2C8-substrat, som repaglinid, pioglitazon, paklitaxel eller enzalutamid. Dessa ska användas med försiktighet under behandling med teriflunomid. Teriflunomid har också hämmande effekt på transportproteinerna BCRP och OATP1B1/B3, vilket kan ge en ökad exponering för substanser som transporteras av dessa. I en studie av BCRP och OATP-substratet rosuvastatin såg man en 2,5-faldig ökning av exponeringen vid samtidig administrering med teriflunomid, varför en halvering av dosen rosuvastatin rekommenderas vid samtidig behandling med teriflunomid. I en studie med warfarin och teriflunomid sågs en 25-procentig minskning av INR, och därför rekommenderas noggrann övervakning av INR hos warfarinbehandlade patienter som får teriflunomid.

Studier tyder på att teriflunomid hämmar transportproteinet OAT3 *in vivo*. Försiktighet rekommenderas därför när teriflunomid ges tillsammans med substrat för OAT3, till exempel cefaklor, bensylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexat eller zidovudin.

Effekt

Teriflunomid är den dominerande aktiva metaboliten till leflunomid (Arava) som sedan 1999 är godkänt för sjukdomsmodifierande behandling vid reumatoid artrit. Doserna på 7 mg/dag och 14 mg/dag som testades i fas III-studierna valdes baserat på djurstudier och på farmakokinetiska och kliniska data som erhållits med modersubstansen leflunomid. De pivotala placebokontrollerade fas III-studierna TEMSO och TOWER sammanfattas nedan.

TEMSO

TEMSO var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att utvärdera effekt och säkerhet av teriflunomid hos patienter med skovvis förlöpande MS (2). Deltagarna i studien var 18–55 år (medelålder 37,9 år) med MS-diagnos enligt McDonalds kriterier (2001) och en EDSS-poäng på $\leq 5,5$. Patienterna hade minst ett skov under året som föregick studien, eller minst två skov under de två år som föregick studien. Majoriteten av patienterna hade skovvis förlöpande MS (91,5 %), medan en mindre andel hade sekundär progressiv MS (4,7 %) eller progressiv MS med skov (3,9 %). Andelen kvinnor var 72 %. Deltagarna randomiserades till teriflunomid 7 mg/dag, 14 mg/dag eller placebo. Primär effektvariabel var årlig skovfrekvens. Bland sekundära effektvariabler ingick tid till progress av handikapputveckling, definierat som minst 1 poängs ökning från baslinjen på EDSS-skalan om baslinjevärdet var $\leq 5,5$, eller tid till ökning av minst 0,5 poäng om baslinjevärdet var $> 5,5$; denna ökning av EDSS skulle kvarstå minst tre månader. Därutöver ingick flera MRT-baserade variabler i effektutvärderingen. Medelvärde för EDSS-poäng vid studiestart var 2,68 och medelvärde för tid sedan första symtom på MS var drygt åtta år (lika mellan grupperna).

Totalt 1 088 patienter randomiserades, av vilka 1 086 ingick i ITT-populationen (två patienter exkluderades på grund av protokollavvikelse).

Den primära analysen visade en årlig skovfrekvens (95 % CI) på 0,54 (0,47, 0,62) för placebogruppen, 0,37 (0,32; 0,43) för dosen 7 mg/dag och 0,37 (0,31; 0,44) för dosen 14 mg/dag teriflunomid. Skillnaden mot placebo var statistiskt säkerställd för båda doserna. För den viktigaste sekundära variabeln, tid till progress av handikapputveckling som kvarstod minst tre månader, var skillnaden statistiskt signifikant endast för dosen 14 mg/dag mot placebo, men inte för dosen 7 mg/dag. För tid till progress av handikapputveckling som kvarstod minst sex månader visade ingen av doserna någon statistiskt säkerställd effekt jämfört med placebo.

Analys av MRT-baserade variabler visade i förhållande till placebo en förbättring för flera parametrar, med en större effekt av dosen 14 mg/dag än 7 mg/dag. Förändring i *burden of disease* (BOD) vecka 108 definierad som total lesionsvolym i mL av T2- och T1-hypointensiva lesioner var

lägre för både 7 mg och 14 mg teriflunomid dagligen än för placebo ($p=0,0317$ respektive $p=0,0003$). Patienter i båda teriflunomidgrupperna hade statistiskt signifikant färre Gd-förstärkta lesioner vid vecka 108 än placebogruppen (Tabell I).

TOWER

TOWER var en multicenter, dubbelblind parallellgrupp placebokontrollerad studie av effekt och säkerhet av teriflunomid vid skovvis förlöpande MS (3). Inklusionskriterier var ålder 18–55 år, EDSS poäng $\leq 5,5$, minst ett skov under ett år före randomisering eller minst två skov under två år före randomisering. Genomsnittlig ålder i studiepopulationen var 37,9 år. Andelen kvinnor var 71 %. Majoriteten av patienterna hade skovvis förlöpande MS (97,5 %), medan en mindre andel av patienterna hade sekundär progressiv MS (0,8 %) eller progressiv MS med skov (1,7 %). Medelvärde för EDSS-poäng vid studiestart var 2,70 och genomsnittlig sjukdomsduration sedan de första symtomen på MS var åtta år.

Studiedeltagarna randomiserades till antingen placebo eller 7 mg respektive 14 mg teriflunomid dagligen. Primärt effektmått var jämförelse mellan teriflunomid och placebo med avseende på frekvensen av MS-skov (antalet bekräftade skov per patientår). Det viktigaste sekundära effektmåttet var tid till handikapputveckling (tid till minst en poängs ökning på EDSS-skalan vid utgångsvärde EDSS $\leq 5,5$, eller tid till minst 0,5 ökning om utgångsvärde för EDSS var $> 5,5$; denna ökning av EDSS skulle kvarstå minst tre månader). Andra sekundära effektmått var effekten av teriflunomid på trötthet mätt med FIS-skalan (*Fatigue Impact Scale*), tid till första skov, andel av patienter utan skov och hälsorelaterad livskvalitet.

Efter en screening-fas på upp till fyra veckor randomiserades 1 169 patienter 1:1:1 till de tre behandlingsgrupperna placebo ($n = 389$), teriflunomid 7 mg/dag ($n = 408$) eller teriflunomid 14 mg/dag ($n = 372$). Resultaten för den primära effektvariabeln visade att den justerade årliga skovfrekvensen (95 % CI) för placebo var 0,50 (0,43; 0,58), för teriflunomid 7 mg/dag 0,39 (0,33; 0,46) och för teriflunomid 14 mg 0,32 (0,27; 0,38). Skillnaderna mellan båda teriflunomidgrupperna och placebogruppen var statistiskt säkerställda. Skillnaden mellan placebo och teriflunomid i tid till progress av handikapputveckling kvarstående efter tre månader var statistiskt säkerställd endast för den högre dosen, 14 mg. Motsvarande skillnader efter sex månader var inte statistiskt säkerställda för någon av dosgrupperna (se Tabell I).

Analys av hälsorelaterad livskvalitet (SF-36) visade en trend till fördel för 14 mg teriflunomid jämfört med placebo. En större ökning i trötthet (fatigue) mätt med *Fatigue Impact Scale* sågs i placebogruppen än för teriflunomidgrupperna efter 48 veckor, men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Tabell I. Huvudsakliga resultat för fas III-studierna TEMSO och TOWER (för godkänd dos 14 mg/dag och ITT-population).

	TEMSO		TOWER	
	Teriflunomid 14 mg N = 358	Placebo N = 363	Teriflunomid 14 mg N = 370	Placebo N = 388
Kliniskt resultat				
Årlig skovfrekvens	0,37	0,54	0,32	0,5
Riskdifferens (CI _{95%})	−0,17 (−0,26; −0,08)***		−0,18 (−0,27; −0,09)****	
Andel skovfria patienter vecka 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Hazard ratio (CI _{95%})	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
3 månaders kvarstående progress av funktionsnedsättning vecka 108	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Hazard ratio (CI _{95%})	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
6 månaders kvarstående progress av funktionsnedsättning vecka 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Hazard ratio (CI _{95%})	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MRT-endpoints			Ej uppmätt	
Förändring i BOD vecka 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Förändring i förhållande till placebo	67 %***			
Genomsnittligt antal Gd-förstärkta lesioner vecka 108	0,38	1,18		
Förändring i förhållande till placebo (CI _{95%})	−0,80 (−1,20; −0,39)****			
Antal unika aktiva lesioner per scanning	0,75	2,46		
Förändring i förhållande till placebo (CI _{95%})	69 %, (59 %; 77 %)****			

****p < 0,0001, ***p < 0,001, **p < 0,01, *p < 0,05 jämfört med placebo.

⁽¹⁾ BOD: burden of disease: total lesionsvolym (T2- och T1-hypointensiva lesioner) i mL.

I effektdokumentationen för Aubagio ingick även en jämförande studie mot Rebif (interferon beta-1a). Studien sammanfattas nedan.

TENERE

I TENERE jämfördes effektivitet och säkerhet för teriflunomid 7 mg eller 14 mg dagligen med interferon beta-1a (Rebif) i rekommenderad dos (44 mikrogram subkutant 3 gånger/vecka) hos 324 randomiserade patienter med MS (4). Patienter som inkluderades (varav 68 % kvinnor) var över 18 år och uppfyllde McDonalds (2005) kriterier för MS-diagnos. Studien avslutades 48 veckor efter att den sista patienten randomiserats. Behandlingstiden var minst 48 veckor och högst 114 veckor. Studien var dubbelblind med avseende på de två teriflunomidgrupperna, men öppen mellan de orala behandlingsgrupperna (teriflunomid) och injektionsgruppen (Rebif).

Primär effektvariabel var tid till behandlingsmisslyckande, definierat som bekräftat skov eller permanent avbrytande av studien oavsett orsak, det som inträffade först. Sekundära effektvariabler inkluderade årlig skovfrekvens och en skala för att uppskatta trötthet vid MS (*Fatigue Impact Scale*) samt tillfredsställelse med behandlingen mätt med *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM).

Resultaten visade att teriflunomid 7 mg/dag eller 14 mg/dag inte var överlägset interferon beta-1a med avseende på den primära effektvariabeln. Andelen patienter med behandlingsmisslyckande vid 96 veckor var 58,8 %; 41,1 % respektive 44,4 % för teriflunomid 7 mg/dag, teriflunomid

14 mg/dag respektive interferon beta-1a, p = 0,595 för skillnaden mellan teriflunomid 14 mg/dag och interferon beta-1a. Totala antalet bekräftade skov mellan datum för randomisering och sista dos var högre för teriflunomidgrupperna än för Rebif (58; 35 respektive 25 skov för 7 mg teriflunomid, 14 mg teriflunomid respektive Rebif. Skillnaden mellan 14 mg teriflunomid och Rebif var inte statistiskt signifikant). De flesta patienterna hade inga skov alls (teriflunomid 7 mg, 58 %; teriflunomid 14 mg, 77 %; Rebif 85 %). Vanligaste orsaken till behandlingsmisslyckande i teriflunomidgrupperna var att skov inträffade, medan det i Rebifgruppen var biverkningar.

Endast dosen 7 mg/dag visade en statistiskt signifikant positiv effekt på fatigue. För TQSM uppgav patienterna större tillfredsställelse med behandlingen i teriflunomidgrupperna än i Rebifgruppen. Skillnaderna var statistiskt signifikanta.

Säkerhet

Sammanlagt exponerades 1 064 patienter med skovvis förlöpande multipel skleros för teriflunomid i två placebokontrollerade studier där teriflunomid gavs en gång dagligen (429 patienter fick 7 mg och 415 patienter fick 14 mg teriflunomid dagligen, medianduration cirka två år) samt i en aktiv jämförande studie (110 patienter i vardera gruppen erhöi 7 mg respektive 14 mg teriflunomid dagligen). I den poolade analysen av placebokontrollerade studier baserad på 844 patienter som behandlades med teriflunomid en gång dagligen (429 patienter fick teriflunomid 7 mg/dag och 415 pa-

tienter teriflunomid 14 mg/dag) var de vanligaste biverkningarna influensa, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, parestesier, diarré, förhöjt ALAT, illamående samt alopeci. Allvarliga biverkningar som bedömdes vara relaterade till behandlingen förekom hos 12,8 % av de patienter som behandlades med teriflunomid 7 mg/dag, hos 15,7 % av dem som behandlades med teriflunomid 14 mg/dag och bland 12,8 % i placebogruppen.

Biverkningar av speciellt intresse

Biverkningar av speciellt intresse definierades utifrån tillgängliga prekliniska och kliniska data, förväntad klasseffekt och den potentiella verkningsmekanismen för teriflunomid. Tabell II visar en sammanställning av denna typ av biverkningar med relativ risk.

Alopeci sågs hos 15,2 % av patienterna som behandlades med teriflunomid 14 mg/dag jämfört med 4,3 % för placebo. De flesta fallen inträffade under de första sex månadernas behandling och gick tillbaka hos 57 av 63 (90 %) patienter som behandlades med 14 mg teriflunomid dagligen.

I de placebokontrollerade studierna sågs ingen ökning av allvarliga infektioner med teriflunomid, men på grund av den immunmodulerande effekten av teriflunomid ska avbrytande av behandlingen övervägas om en patient utvecklar en allvarlig infektion.

Förhöjda värden av leverenzymmer, oftast under de första sex månaderna av behandlingen, har observerats hos patienter som fått teriflunomid. Leverenzymvärden ska därför utvärderas innan behandling med teriflunomid inleds samt

varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och därefter var åttonde vecka eller vid kliniska tecken och symtom på leverpåverkan. Vid ALAT-förhöjningar mellan två och tre gånger det övre normalvärdet måste övervakning ske veckovis. Behandling med teriflunomid ska sättas ut om leverskada misstänks.

En minskning av antalet vita blodkroppar med i genomsnitt mindre än 15 % från utgångsvärdet observerades i placebokontrollerade studier med teriflunomid, huvudsakligen som en minskning av neutrofiler och lymfocyter. Effekten på antalet röda blodkroppar och trombocyter var mindre uttalad. Som en försiktighetsåtgärd bör ett fullständigt blodstatus kontrolleras innan behandling med teriflunomid inleds.

Det verkar inte föreligga någon ökad risk för malignitet med teriflunomid enligt erfarenheterna från kliniska prövningar.

Förhöjt blodtryck kan förekomma under behandling med teriflunomid. Blodtrycket ska därför kontrolleras innan behandlingen inleds och därefter regelbundet.

Biverkningar relaterade till perifer neuropati, polyneuropati, parestesier och neuralgi var vanligare hos patienter som fått teriflunomid än hos placebobehandlade patienter. Incidensen av perifer neuropati som bekräftats med nervledningssstudier var 2,2 % för 14 mg teriflunomid mot 0,6 % för placebo i de pivotala placebokontrollerade studierna.

Risker vid graviditet

Teriflunomid kan orsaka allvarliga missbildningar vid administrering under graviditeten, och är därför kontraindicerat under graviditet. Fertila kvinnor ska använda effektiva pre-

Tabell II. Incidens och relativ risk för biverkningar av speciellt intresse (AESI, Adverse Events of Special Interest) – poolade data från de placebokontrollerade studierna TEMSO och 2001, dosering 14 mg/dag.

AESI	Teriflunomid 14 mg N = 415	Placebo N = 421	Relativ risk ratio (95 % CI)
Alopeci	63 (15,2 %)	18 (4,3 %)	3,55 (2,14; 5,89)
Benmärgspåverkan	36 (8,7 %)	11 (2,6 %)	3,32 (1,71; 6,43)
Kramper	3 (0,7 %)	1 (0,2 %)	3,04 (0,32; 29,14)
Diarré	72 (17,3 %)	35 (8,3 %)	2,09 (1,43; 3,05)
Illamående	59 (14,2 %)	29 (6,9 %)	2,06 (1,35; 3,15)
Förhöjt blodtryck	23 (5,5 %)	13 (3,1 %)	1,79 (0,92; 3,50)
Embolier och trombosor	7 (1,7 %)	4 (1,0 %)	1,78 (0,52; 6,02)
Leverpåverkan	84 (20,2 %)	59 (14,0 %)	1,44 (1,07; 1,96)
Överkänslighetsreaktioner	85 (20,5 %)	61 (14,5 %)	1,41 (1,05; 1,91)
Blödningar	39 (9,4 %)	31 (7,4 %)	1,28 (0,81; 2,00)
Perifer neuropati	25 (6,0 %)	20 (4,8 %)	1,27 (0,72; 2,25)
Infektioner och infestationer	256 (61,7 %)	242 (57,5 %)	1,07 (0,96; 1,20)
Pankreassjukdomar	10 (2,4)	13 (3,1 %)	0,78 (0,35; 1,76)
Malignitet	2 (0,5 %)	4 (1,0 %)	0,51 (0,09; 2,75)
Hjärtarytmier	0	1 (0,2 %)	0,00
Lungsjukdomar	0	1 (0,2 %)	0,00

ventivmedel under behandlingen, så länge plasmakoncentrationen av teriflunomid är över 0,02 mg/L. Kvinnor som behandlas med teriflunomid och som önskar bli gravida ska sluta med läkemedlet och en accelererad elimineringsprocedur rekommenderas för att snabbare nå en koncentration under 0,02 mg/L. Denna procedur innebär att patienten behandlas med kolestyramin eller aktivt kol enligt särskilda anvisningar för att snabbare eliminera teriflunomid ur kroppen.

Om en accelererad elimineringsprocedur inte används kan plasmanivåerna av teriflunomid förväntas ligga över 0,02 mg/L under i genomsnitt åtta månader, men för vissa patienter kan det ta upp till två år att nå plasmakoncentrationer under 0,02 mg/L. Plasmakoncentrationerna av teriflunomid bör därför mätas innan en kvinna börjar försöka bli gravid. Så snart det fastställts att plasmakoncentrationen av teriflunomid ligger under 0,02 mg/L, måste plasmakoncentrationen fastställas på nytt efter ett intervall på minst 14 dagar. Om båda plasmakoncentrationerna ligger under 0,02 mg/L förväntas ingen risk föreligga för fostret.

Ett utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal och ett patientutbildningskort kommer att finnas tillgängligt från tillverkaren där information om potentiell risk för teratogenicitet ingår. Se även informationen under avsnitt 4.6 i produktresumén.

Läkemedelsverkets värdering

Teriflunomid är ett immunmodulerande medel i tablettform som i dosering 14 mg/dag godkänts för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. Effekten av teriflunomid bedöms vara jämförbar med den effekt som i tidigare MS-studier visats för beta-interferoner och glatirameracetat. Teriflunomid 14 mg/dag visade jämfört med placebo en statistiskt säkerställd minskning av handikapputveckling. Säkerhetsprofilen för teriflunomid liknar den kända profilen för modersubstansen leflunomid (Arava). Notera de riskminimeringsåtgärder som finns vid graviditet (se Risker vid graviditet ovan). På grund av den måttliga effekten rekommenderas teriflunomid inte till patienter med mycket aktiv sjukdom kännetecknad av täta skov och snabb progress. Den orala administreringen är en fördel i jämförelse med läkemedel som ges via injektion.

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

Litteratur

1. En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i European Public Assessment Report (EPAR) www.ema.europa.eu.

Nedanstående publicerade referenser har inte granskats av Läkemedelsverket:

2. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; for the TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293–303.
3. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al.; for the TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jan 22. pii: S1474-4422(13)70308-9. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9. [Epub ahead of print].
4. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al.; for the TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2013 Nov 21 [Epub ahead of print].



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Bexsero (vaccin mot meningokockinfektion grupp B [rDNA, komponent, adsorberat])

ATC-kod: J07AH09

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta (styrka, se Verksam beståndsdel)

Innehavare av godkännande för försäljning: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Godkännandedatum: 2013-01-14. Central procedur.

Indikation, dosering

Bexsero är avsett för aktiv immunisering av personer från två månaders ålder mot invasiv meningokocksjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* grupp B. Effekten av invasiv sjukdom i olika åldersgrupper såväl som variabiliteten i antigen-epidemiologi för grupp B-stammar i olika geografiska områden bör övervägas vid vaccinationen. Se avsnitt 5.1 i produktresumén för information om skydd mot specifika grupp B-stammar. Användning av detta vaccin ska ske i enlighet med officiella rekommendationer.

För information om dosering och administrering se avsnitt 4.2 i produktresumén.

Inledning

Epidemiologi och vacciner

Invasiv meningokocksjukdom orsakas av meningokocken *Neisseria meningitidis*. Varje år rapporteras 1,2 miljoner fall av invasiv meningokocksjukdom i världen. Under 2011 rapporterades cirka 4 000 fall av invasiv meningokocksjukdom i Europa. Mortaliteten i Europa är 8–15 % procent och 10–20 % av dem som överlever får bestående men. Det finns 13 olika grupper av meningokocker och de flesta fallen i Europa är orsakade av grupp B och C, med viss dominans för grupp B. I Sverige insjuknar färre än 100 personer årligen i invasiv meningokocksjukdom och cirka en fjärdedel av alla fall av orsakas av grupp B. Invasiv meningokocksjukdom orsakad av *N. meningitidis* grupp B drabbar främst små barn, med en andra incidenstopp för ungdomar. Se vidare i referenserna 2 och 3.

Bexsero är ett vaccin mot grupp B-meningokocker. Sedan tidigare finns godkända vacciner mot grupp A, C, W och Y-meningokocker som är baserade på kapselpolysackarider, men kapseln på grupp B-meningokocker är ett svagt immunogen i människa, och det finns också en viss risk för korsreaktivitet med humana kolhydratantigen. Bexsero är därför baserat på rekombinant framställda fusionsproteiner samt yttermembranvesiklar (OMV).

Tidigare har vacciner baserade på OMV-komponent använts för att kontrollera epidemier i bland annat Nya Zeeland, Kuba och Brasilien. OMV-komponenten ger dock inte ett brett skydd mot flera grupp B-stammar, utan är specifik för enskilda utbrott. Den OMV-komponent som använts i Bexsero användes på Nya Zeeland under 2004–2008, och framställdes baserat på teknik som användes för att ta fram vaccin i Norge under 1980-talet. De fusionsproteiner som ingår i Bexsero identifierades med hjälp av sekvensering av bakteriegenomet och detektion av konserverade ytproteiner, så kallad reverse vaccinology.

Effektmätning i studierna på Bexsero

Studier på ett norskt meningokockvaccin (OMV) tyder på att titrar ≥ 4 medför skydd mot serogrupp B-infektion. Därför har andelen försökspersoner med SBA (*serum bactericidal antibody*) titer ≥ 4 (eller ≥ 5 i vissa studier) använts som primärt utfallsmått i de kliniska studierna på Bexsero, där immunsvaren mot vaccinantigenen mättes med en SBA-metod specifik för tre referensstammar.

De tre referensstammarna är virulenta stammar som isolerats från fall av invasiv sjukdom. Varje enskild stam är känslig för avdödning via SBA, som är primärt riktade mot en av de tre vaccinantigenerna (fHbp [936741], NadA [961c] och PorA1.4 [OMV NZ]). Samma referensstammar användes i alla studier.

Beträffande det fjärde vaccinantigenet NHBA fanns ingen lämplig referens SBA-stam tillgänglig vid tiden för den kliniska utvecklingen. När originalansökan skickades in fanns endast data från en subgrupp i studie V72P13E1 tillgängliga. Sent under den kliniska utvecklingen identifierades dock en stam som har validerats, och företaget har därefter skickat in kompletterande data med denna stam från barn och ungdomar under godkännandeprocessens gång.

Effekt mot olika stammar

För att uppskatta hur stor täckning vaccinet har bland cirkulerande grupp B-meningokockstammar har företaget utvecklat en typningsmetod för grupp B-meningokocker (*Meningococcal Antigen Typing System*, MATS). Stammar som täcks av vaccinet definieras av att de uttrycker minst ett vaccinantigen i tillräcklig mängd för att vara känsliga för specifika baktericida antikroppar.

En stambank baserad på fem västeuropeiska länder och 1 052 kliniska isolat visade sammantaget att cirka 80 % av stammarna hade en antigenprofil som täcks in av vaccinet.

Verksam beståndsdel

En dos (0,5 mL) innehåller:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NHBA (<i>neisserial heparin binding antigen</i>) fusionsprotein ^{1,2,3}	50 mikrog
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NadA (<i>neisserial adhesin A</i>) protein ^{1,2,3}	50 mikrog
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B fHbp (<i>factor H binding protein</i>) fusionsprotein ^{1,2,3}	50 mikrog
Yttermembranvesiklar (OMV) från <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B, stam NZ98/254 mätt som totala mängden protein som innehåller PorA P1.42	25 mikrog

¹Producerad i *E. coli*-celler med rekombinant DNA-teknologi.

²Adsorberad på aluminiumhydroxid (0,5 mg Al³⁺).

³NHBA (*Neisseria Heparin Binding Antigen*), NadA (*Neisserial adhesin A*), fHbp (*factor H binding protein*).

Effekt

Kliniska effektstudier har inte genomförts med Bexsero, då förekomst av grupp B-meningokocker är relativt låg under icke-epidemiska förhållanden, och studierna skulle bli orimligt stora. Istället används baktericida antikroppar som surrogatmarkörer för skyddseffekt.

De pivotala studierna består huvudsakligen av studier i spädbarn från två månaders ålder (studie V72P13), barn från 12 till 15 månaders ålder (studie V72P13E1, en extentionsstudie av V72P13) samt i barn och ungdomar 11 till 17 år gamla (studie V72P10). I spädbarnsprogrammet användes en 3 + 1-dosering (primärimmunisering + booster) som administrerades under första levnadsåret. I extensionsstudien V72P13E1 användes en uppvaccinering (*catch-up*) på

två doser under andra levnadsåret. Hos ungdomar användes olika doseringar, från en till tre doser administrerade med en till två månaders mellanrum (studie V72P10).

Immunsvär

Robusta primära SBA-svar mot vaccinantigenerna fHbp (936-741), NadA (961c) och PorA1.4 (OMV NZ) har visats i de relevanta åldersgrupperna, och SBA-svar mot NHBA visades i de flesta åldersgrupper. Boostersvar mot alla antigen demonstrerades också bland barn upp till 2 års ålder. Dock visades svaren efter det komprimerade schemat 2; 3; 4 månader ge lägre svarsfrekvens mot framför allt NHBA.

Tabell I. Bakteriedödande antikroppssvar i serum efter en boosterdos vid 12 månader efter en primär serie administrerad vid 2, 3 och 4 eller 2, 4 och 6 månaders ålder, samt beständigheten på bakteriedödande antikroppar ett år efter boosterdos.

Antigen		2; 3; 4; 12 månader	2; 4; 6; 12 månader
fHbp	Före boosterdos* % seropositiva** (95 % KI) hSBA GMT*** (95 % KI)	N = 81 58 % (47–69) 5,79 (4,54–7,39)	N = 426 82 % (78–85) 10 (9,55–12)
	1 månad efter boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	N = 83 100 % (96–100) 135 (108–170)	N = 422 100 % (99–100) 128 (118–139)
	12 månader efter boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	–	N = 299 62 % (56–67) 6,5 (5,63–7,5)
NadA	Före boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	N = 79 97 % (91–100) 63 (49–83)	N = 423 99 % (97–100) 81 (74–89)
	1 månad efter boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	N = 84 100 % (96–100) 1 558 (1 262–1 923)	N = 421 100 % (99–100) 1 465 (1 350–1 590)
	12 månader efter boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	–	N = 298 97 % (95–99) 81 (71–94)
PorA P1.4	Före boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	N = 83 19 % (11–29) 1,61 (1,32–1,96)	N = 426 22 % (18–26) 2,14 (1,94–2,36)
	1 månad efter boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	N = 86 97 % (90–99) 47 (36–62)	N = 424 95 % (93–97) 35 (31–39)
	12 månader efter boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	–	N = 300 17 % (13–22) 1,91 (1,7–2,15)
NHBA	Före boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	N = 69 25 % (15–36) 2,36 (1,75–3,18)	N = 100 61 % (51–71) 8,4 (6,4–11)
	1 månad efter boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	N = 67 76 % (64–86) 12 (8,52–17)	N = 100 98 % (93–100) 42 (36–50)
	12 månader efter boosterdos % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	–	N = 291 36 % (31–42 %) 3,35 (2,88–3,9)

* Tidpunkt före boosterdos representerar beständigheten av bakteriedödande antikroppar 8 månader efter Bexserovaccination vid 2, 3 och 4 månaders ålder samt 6 månader efter Bexserovaccination vid 2, 4 och 6 månaders ålder.

** % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA $\geq 1,5$.

*** GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

Behovet av ytterligare boosterdoser är inte klarlagt, liksom varaktigheten av skyddande antikropps nivåer.

Boostersvar på alla fyra antigener påvisades vid 12 månaders ålder i spädbarn som vaccinerats med tre doser med minst en månads intervall och första dosen vid två månaders ålder samt hos spädbarn som administrerats två doser med start vid 6 månaders ålder. Data stöder även förekomst av immunologiskt minne hos ungdomar, sex månader efter primär vaccinering.

I tabell I presenteras ett urval av data som visar på beständighet av bakteriedödande antikroppar.

I de kliniska studierna gavs Bexsero samtidigt med vacciner i nationella vaccinationsprogram, det vill säga difteri, smittkoppor, kikhosta, polio typ 1 och 3, hepatit B, PRPHib och pneumokocker. Immunsvaren mot dessa vaccinationer påverkades endast marginellt, och därför bedömde man att Bexsero kan ges tillsammans med ordinarie vaccinationsprogram för barn.

Vid godkännandet efterfrågade den europeiska läkemedelsmyndigheten kliniska data i europeiska ungdomar. Av denna anledning fick företaget i uppdrag att utföra en studie på bärare av *N. meningitidis* i näsa och svalg bland unga vuxna (studie V72_29) som anses serologiskt relevant för användning i ungdomar.

Säkerhet

Sammantaget har i de kliniska studierna 7 802 personer (från två månaders ålder) givits minst en dos av Bexsero, inklusive 6 099 spädbarn och barn med doseringsregimer som startar från två till 12 månaders ålder, 1 622 ungdomar (11 till 17 år gamla), och 81 vuxna (18 till 50 års ålder). Av de individer som fick primära barnserier av Bexsero gavs 3 285 en boosterdos under andra levnadsåret. Ovan nämnda siffror baseras på en analys av integrerade säkerhetsdata efter att data från fem nya kliniska studier (V72P16 och extensionsstudierna V72P6E1, V72P9E1, V72P12E1, V72P13E2) lagts till säkerhetsdatabasen efter godkännandet.

Lokala och systemiska biverkningar rapporterades för nästan alla personer oavsett ålder och dosering. De vanligaste lokala biverkningarna var smärta och hudrodnad och de vanligaste systemiska biverkningarna var sjukdomskänsla/muskelsmärta i de äldre åldersgrupperna och irritabilitet/onormal gråt i de yngre åldersgrupperna (i övrigt, se produktresumén).

Säkerhetsdatabasen vid godkännandet bedömdes som tillräcklig för att kunna upptäcka biverkningar med en frekvens ned till 1:1 000. Den tillgängliga säkerhetsdatabasen visar att det lokala och systemiska reaktionsmönstret var likadant i alla studier, samt inom de olika ålderskohorterna.

Totalt sett ansågs säkerhetsprofilen jämförbar med vad som kan förväntas av vacciner som rutinmässigt administreras i motsvarande åldersgrupper. Kliniska studier (V72P12, V72P13 och V72P13E1) inkluderade samtidig administrering av Bexsero och rutinvaccinerna Infrarix Hexa, Prevenar och Priorix Tetra, som innehåller levande och försvagat vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor. Samtidig administrering av Bexsero och de andra vaccinerna

uppvisade en ökad reaktogenicitet, jämfört med om Bexsero och de andra vaccinerna gavs separat.

Studie V72P16 utvärderade effekten av paracetamol som profylax mot feber orsakad av vaccinering. Studieresultaten visade att feber associerad med Bexsero kan minskas genom användning av antipyretiska läkemedel. Risken för feber minskar också genom att rutinvaccinationerna och vaccinationerna med Bexsero sker vid separata tillfällen.

Kunskapen om immunologiska och/eller autoimmuna reaktioner som förväntas inträffa med lägre frekvens än 1:1 000 efter administrering av Bexsero, liksom data för användning i äldre och immunsupprimerade individer saknas.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten har ålagt tillverkaren att studera potentiella risker som feberkonvulsioner och Kawasaki sjukdom i en större uppföljningsstudie, som en del av säkerhetsuppföljningen.

Läkemedelsverkets värdering

Bexsero är det första vaccinet mot grupp B-meningokocker som godkänts. Med tanke på sjukdomens allvarlighetsgrad är Bexsero ett värdefullt vaccin.

De kliniska studierna har visat att Bexsero effektivt stimulerar ett adekvat immunsvär mot *N. meningitidis* grupp B och att biverkningarna är hanterbara, det vill säga nytta/risikförhållandet är gynnsamt. Bexsero är värdefullt för individer som är utsatta för risk för invasiv sjukdom orsakad av grupp B-meningokocker, till exempel genom resa till områden med pågående epidemier, eller vid ett eventuellt epidemiskt utbrott.

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet.

Följande kliniska studier var pivotala vid godkännandet:

Infants study V72P13: A Phase 3, Partially Blinded, Randomized, Multi-Center, Controlled Study to Evaluate Immunogenicity, Safety and Lot to Lot Consistency of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine When Administered with Routine Infant Vaccinations to Healthy Infants.

Booster/catch-up study V72P13E1: A Phase 3, Open label, Multi-Center, Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine When Administered as a Booster at 12 Months of Age or as a Two-dose Catch-up to Healthy Toddlers Who Participated in Study V72P13.

Adolescent study V72P10: A Phase 2b/3, Multi-Center, Observer-Blind, Controlled Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine Administered to Healthy Adolescents Aged 11-17 Years According to Different Vaccination Schedules.

Litteratur

1. EPAR (Central procedur) (<http://www.ema.europa.eu>).
2. Folkhälsomyndighetens hemsida (<http://folkhalsomyndigheten.se/arnesomraden/smittskydd-och-sjukdomar/vaccinationer/vacciner-a-o/meningokocker/>).
3. ECDC surveillance report for 2009 (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>).

Mirvaso (brimonidin)

ATC-kod: D11AX21

Gel, 3 mg/g

Innehavare av godkännande för försäljning: Galderma International

Godkännandedatum: 2014-02-21. Central procedur.

Indikation, dosering

Mirvaso är avsett för symtomatisk behandling av erytem i ansiktet vid rosacea hos vuxna patienter.

Gelen appliceras en gång per dygn, vid en tidpunkt som passar patienten, så länge erytemet i ansiktet kvarstår. Den högsta rekommenderade dagliga dosen är en totalvikt på 1 gram gel, uppdelad i fem ärtstora klickar. Mirvaso ska appliceras jämnt och med lika fördelning i ett tunt lager över hela ansiktet. Undvik ögon, ögonlock, läppar, mun och slemhinnan inne i näsan. Mirvaso ska endast appliceras i ansiktet. Mirvaso kan användas tillsammans med andra topikal läkemedel för behandling av inflammatoriska lesioner, av rosacea och med kosmetika.

Inledning

Mirvaso är en gel som innehåller brimonidin som aktiv substans. Vid kutan applicering reduceras erytemet genom en direkt vasokonstriktion i huden. Rosacea delas in i olika subtyper. Mirvaso är avsett för behandling av erytem vid den erytematösa formen, det vill säga bara vid ett av symptomen vid rosacea, men är inte avsett för behandling av papler och pustler. Tillgängliga topikal produkter vid rosacea (metronidazol och azelainsyra) har andra verkningsmekanismer och har främst effekt på inflammatoriska lesioner men dessa kan även ge en minskning av erytem.

Farmakodynamik och farmakokinetik

Brimonidin är en selektiv α_2 -adrenerg receptoragonist som även används i ögondroppar för behandling av förhöjt intraokulärt tryck vid glaukom. Specifika farmakodynamiska studier har inte utförts med Mirvaso, men effekten på erytem utövas sannolikt via vasokonstriktion av ytliga blodkärl i huden.

I en farmakokinetisk studie applicerades Mirvaso dagligen i ansiktet hos patienter med rosacea och den systemiska absorptionen jämfördes med 1-dags okulär administrering av en 0,2 % ögondroppslösning av brimonidin. Exponeringen som uppnåddes med kutan applicering var likartad eller lägre än den som uppnåddes med ögondroppar.

Farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktionsstudier har inte utförts. Mirvaso är kontraindicerat hos patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och patienter som behandlas med tricykliska eller tetracykliska antidepressiva läkemedel som påverkar noradrenerg transmission.

Effekt

Effekten av Mirvaso studerades på patienter med rosacea med måttligt till svårt erytem i ansiktet i två randomiserade, placebokontrollerade, blindade kliniska studier med identiskt studieupplägg.

För inklusion och bedömning av behandlingsresultat användes två olika skalor: en där behandlande läkare bedömde patientens erytem (*Clinician Erythema Assessment*, CEA) och en där patienten själv skattade sitt erytem (*Patient Self-Assessment*, PSA). CEA och PSA definierades på följande sätt:

CEA: 0 = Hud utan tecken på erytem; 1 = Nästan fri från rodnad; viss rodnad; 2 = Lindrigt erytem tydlig rodnad; 3 = Måttligt erytem samt markant rodnad; 4 = Svårt erytem samt kraftig rodnad.

PSA: 0 = Ingen rodnad; 1 = Mycket lindrig rodnad; 2 = Lindrig rodnad; 3 = Måttlig rodnad; 4 = Kraftig rodnad.

Måttligt till svårt erytem definierades som grad 3 eller högre på båda skalorna. Patienter med tre eller fler inflammatoriska lesioner exkluderades för att få en renodlad population med främst erytematös rosacea. Annan samtidig topikal eller systemisk rosaceabehandling var inte tillåten.

Studierna utfördes på 553 patienter i åldern 18 år och äldre som randomiserades till behandling med Mirvaso eller placebo en gång dagligen i 4 veckor. Av dessa fullföljde 539 patienter 29 dagars behandling och ingick i analysen av effekt vid dag 29. Av de inkluderade patienterna var > 70 % kvinnor i åldern 18–65 år och majoriteten var kaukasier. Effekten utvärderades dag 1, dag 15 samt dag 29 och skattningen av effekt gjordes före varje applicering samt vid tidpunkterna 3; 6; 9 och 12 timmar.

Det primära utfallsmåttet var en sammansatt variabel (*Composite success*), det vill säga patienter som på dag 29 svarade med en 2-gradig reduktion från baslinjen på både CEA- och PSA-skalan.

Resultaten från de två kliniska studierna visade en signifikant bättre effekt för Mirvaso jämfört med placebogel ($p < 0,001$) avseende minskning av erytem i ansiktet vid rosacea (Tabell I).

Hos gruppen patienter med svårt erytem dag 1 (det vill säga patienter med CEA eller PSA grad 4, som utgjorde 26 % av den totala populationen), motsvarade resultaten för det primära effektmåttet på dag 29 dem som observerades i den totala populationen och var statistiskt signifikanta i en analys av båda studierna tillsammans ($p = 0,003$).

Mirvaso har en snabbt insättande effekt. Förbättring med 1 grad för CEA och PSA observerades 30 minuter efter den första appliceringen på dag 1 hos 28 % av de Mirvasobehandlade individerna jämfört med 5–7 % av de placebobehandlade individerna ($p < 0,001$; sekundärt utfallsmått).

På dag 29 var andelen individer som nådde 1-gradig förbättring för CEA och PSA (tertiärt utfallsmått) signifikant högre för Mirvaso jämfört med placebo (Tabell II).

Patienterna gjorde även en övergripande bedömning av behandlingseffekten i slutet av behandlingsperioden. Resultaten visade att en majoritet av de behandlade patienterna upplevde en förbättring av sitt erytem. En mindre andel av patienterna (cirka 10 %) upplevde dock en försämring med behandlingen.

Mirvaso hade inga effekter på inflammatoriska lesioner eller telangiektasier.

Den kliniska effekten avtog inte under fyra veckors behandling och man såg inga tecken på förvärrat erytem jämfört med baslinjen vid avslutad behandling (rebound).

Långtidsbehandling med Mirvaso applicerad dagligen i upp till 1 år studerades hos 449 patienter i en öppen, okontrollerad studie. Studiepopulationen liknade den som ingick i de kontrollerade studierna och utgjordes av patienter med rosacea med måttligt till svårt erytem. I den här studien inkluderades även patienter med inflammatoriska lesioner och annan samtidig rosaceabehandling var tillåten. Minskningen av erytem under den första månadens användning (mätt med CEA- och PSA-skallorna) motsvarade den som observerats i de kontrollerade studierna och bibehölls upp till 12 månader utan någon uppenbar minskning av effekt över tid.

Samtidig användning av Mirvaso och *läkemedel för behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea* har inte studerats systematiskt. I den öppna långtidsstudien som beskrivs ovan föreföll inte effekten och säkerheten för Mirvaso påverkas av samtidig användning av kosmetika eller andra läkemedel (till exempel topiskt metronidazol, topikal azelainsyra och perorala tetracykliner, inkluderande lågdos

doxycyklin) för behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea (131 av 449 patienter i studien använde samtidigt andra läkemedel mot rosacea).

Säkerhet

De biverkningar som rapporterades i de kliniska studierna var främst lokala, till exempel erytem, klåda och brännande känsla i huden, och uppkom hos 1,2–3,3 % av patienterna. Motsvarande lokala biverkningar ses även med andra topiska produkter för behandling av rosacea. Få patienter (< 1 %) avbröt de pivotala studierna på grund av biverkningar.

Systemabsorptionen av brimonidin är låg och mycket få systemiska biverkningar har setts. En eventuell effekt av Mirvaso *på intraokulärt tryck följdes* i vissa studier (inte de pivotala) och i enstaka fall *sågs* en påverkan som troligen uppkom på grund av kontamination från huden. I den öppna långtidsstudien sågs ingen ökad frekvens av biverkningar över tid eller ökad risk för någon specifik biverkan.

Mirvaso gel uppvisade ingen fototoxiciet eller fotosensibilisering, samt låg irritationspotential och låg risk för sensibilisering.

I en klinisk studie uppstod allvarliga biverkningar hos två små barn efter oavsiktligt intag av Mirvaso. Barnen fick symtom som var att förvänta vid överdosering med en alfa₂-agonist, men barnen rapporterades vara helt återställda inom 24 timmar. Förpackningen har en barnsäker förslutning och Mirvaso ska förvaras utom räckhåll för barn.

Tabell I. Andel försökspersoner med en 2-gradig förbättring i både CEA och PSA.

Utfall dag 29	Studie 1		Studie 2	
	Mirvaso gel (n = 127)	Placebogel (n = 128)	Mirvaso gel (n = 142)	Placebogel (n = 142)
3 timmar efter applicering	31,5 %	10,9 %	25,4 %	9,2 %
6 timmar efter applicering	30,7 %	9,4 %	25,4 %	9,2 %
9 timmar efter applicering	26,0 %	10,2 %	17,6 %	10,6 %
12 timmar efter applicering	22,8 %	8,6 %	21,1 %	9,9 %
P-värde dag 29	< 0,001		< 0,001	

Tabell II. Andel försökspersoner med en 1-gradig förbättring i både CEA och PSA.

Utfall dag 29	Studie 1		Studie 2	
	Mirvaso gel (n = 127)	Placebogel (n = 128)	Mirvaso gel (n = 142)	Placebogel (n = 142)
3 timmar efter applicering	70,9 %	32,8 %	71,1 %	40,1 %
6 timmar efter applicering	69,3 %	32,0 %	64,8 %	43,0 %
9 timmar efter applicering	63,8 %	29,7 %	66,9 %	39,4 %
12 timmar efter applicering	56,7 %	30,5 %	53,5 %	40,1 %
P-värde dag 29	< 0,001		< 0,001	

Läkemedelsverkets värdering

Mirvaso (brimonidin) har en annan verkningsmekanism än andra topikala produkter vid rosacea och påverkar endast erytemet. Rapporterade biverkningar är främst lokala, till exempel erytem, klåda och brännande känsla i huden, vilka kan vara svåra att skilja från själva åkomman.

För vuxna patienter med rosacea med främst erytem kan lokal behandling med Mirvaso vara av värde.

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet.

Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i European Public Assessment Report (EPAR) www.ema.europa.eu.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Ritalin (metylfenidathydroklorid) – ny indikation

ATC-kod: N06BA04

Kapsel med modifierad frisättning, hård, 10 mg, 20 mg, 30 mg och 40 mg

Innehavare av godkännande för försäljning: Novartis Sverige AB

Godkännandedatum: 2014-06-19. Nationell procedur.

Indikation

Ritalin (metylfenidathydroklorid) är sedan tidigare godkänt för behandling av ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) hos barn från 6 år när enbart stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga. Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn. Långverkande Ritalin kapsel är nu även indicerad för behandling av ADHD hos vuxna som en del i det totala behandlingsprogrammet. För vuxna patienter ska behandlingen ske under överinseende av specialist på behandling av beteendestörningar såsom psykiatriker och rättspsykiatriker. För fullständig information se produktresumé.

Inledning

ADHD är ett neuropsykiatriskt tillstånd som innebär svårigheter att reglera impulser, uppmärksamhet och aktivitetsnivå. Svårigheterna kommer till uttryck tidigt i livet men symtombilden ändras ofta under individens utveckling. I vuxen ålder kan kvarstående symtom orsaka funktionsnedsättning som ofta består livet ut. Adekvat diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom och det finns ingen enstaka diagnosmarkör. Kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD ska vara uppfyllda. En utredning kräver såväl medicinska som specialiserade psykologiska, pedagogiska och sociala diagnostiska instrument. Ett antal individer får såväl diagnos som behandlingsinsatser först i vuxen ålder, även om de haft kontakt med barnpsykiatri sedan tidiga barnaåren.

Läkemedelsbehandling vid ADHD hos både barn och vuxna utgör ett komplement till andra insatser och ska ses som en del i ett behandlingsprogram. Centralstimulerande läkemedel har påvisat effekt hos barn och ungdomar på kärnsymtom vid ADHD – bristande uppmärksamhet, bristande impulskontroll och överaktivitet – särskilt på kort sikt. Effekten är sannolikt knuten till ökad dopaminerg och noradrenerg neurotransmission i prefrontala cortex, men verkningmekanismen är inte fullständigt klarlagd.

Ritalin är ett centralt verkande sympatomimetikum som tidigare godkänts för behandling av ADHD hos barn från 6 år. I beredningsformen hårda kapslar med modifierad frisättning har Ritalin nu även godkänts för behandling av vuxna med ADHD, både vid nyinsättning och vid fortsatt behandling vid övergång från ungdom till vuxen ålder.

Dosering

Långverkande Ritalin kapslar ges peroralt som en gång dagligen, vanligtvis på morgonen. För att förhindra sömnstörningar bör intaget inte ske för sent på dagen. Den rekommenderade inledningsdosen för vuxna vid nyinsättning är 20 mg dagligen. Dosen ska titreras individuellt och kan jus-

teras med totalt 20 mg per vecka. Maximal daglig dos för vuxna är 80 mg. Behandling som ger tillfredsställande symptomkontroll med lägsta totala dagliga dos bör användas. Patienter som övergår från behandling med långverkande Ritalin kapslar under ungdomen till vuxen ålder kan fortsätta med samma dagliga dos. Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Säkerhet och effekt av behandling av vuxna med Ritalin har bara fastställts för beredningsformen kapslar med modifierad frisättning och har inte studerats hos vuxna äldre än 60 år. Se produktresumé för fullständig information.

Verksam beståndsdel och läkemedelsform

Den aktiva substansen i Ritalin är metylfenidat i form av hydrokloridsaltet. Produkten innehåller racematet av threo-metylfenidat, vilket består av lika delar d-metylfenidat och l-metylfenidat. d-isomeren är farmakologiskt mer aktiv än l-isomeren. Metylfenidathydroklorid är löslig i vatten och finns tillgänglig i två beredningsformer, tabletter med direkt frisättning och hårda kapslar med modifierad frisättning. Metylfenidat ingår i kapslarna i två typer av dragerade korn, en typ som ger direkt frisättning och ger en initial maximal koncentration efter cirka 1 till 2 timmar, och en typ som ger fördröjd frisättning med en andra topp i plasmakoncentrationen 5 till 7 timmar efter administrering.

Frisättningsprofilen är inte densamma för olika produkter. Detta bör beaktas vid byte mellan långverkande metylfenidatprodukter.

Effekt

Godkännandet av nyinsättning av långverkande Ritalin för vuxna patienter baseras på en fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (Studie D2302). Studiepopulationen bestod av 725 vuxna patienter mellan 18 och 60 år, varav 395 män och 330 kvinnor med ADHD enligt kriterierna i DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition*). Individer med behandlingskrävande psykiatrisk samsjuklighet och missbruk exkluderades. Studien omfattade tre tidsperioder och tre fasta dosnivåer av långverkande Ritalin jämfört med placebo i parallella grupper. Under den första perioden på 9 veckor utvärderades korttidseffekt. Under den andra perioden på 5 veckor titrerades patienterna till optimal dos av Ritalin (40, 60 eller 80 mg/dag), och de som inte svarade på Ritalin under den andra perioden avbröt studien. Den tredje perioden hade en duration på 6 månader och under den tiden utvärderades bibehållen effekt. En därpå följande fjärde period utgjorde en öppen förlängningsstudie, där patienterna erhöll en individuellt optimerad, flexibel dos av

långverkande Ritalin. Totalt erhöill 354 patienter kontinuerlig behandling med långverkande Ritalin under > 6 månader och 136 patienter under > 12 månader (Figur 1).

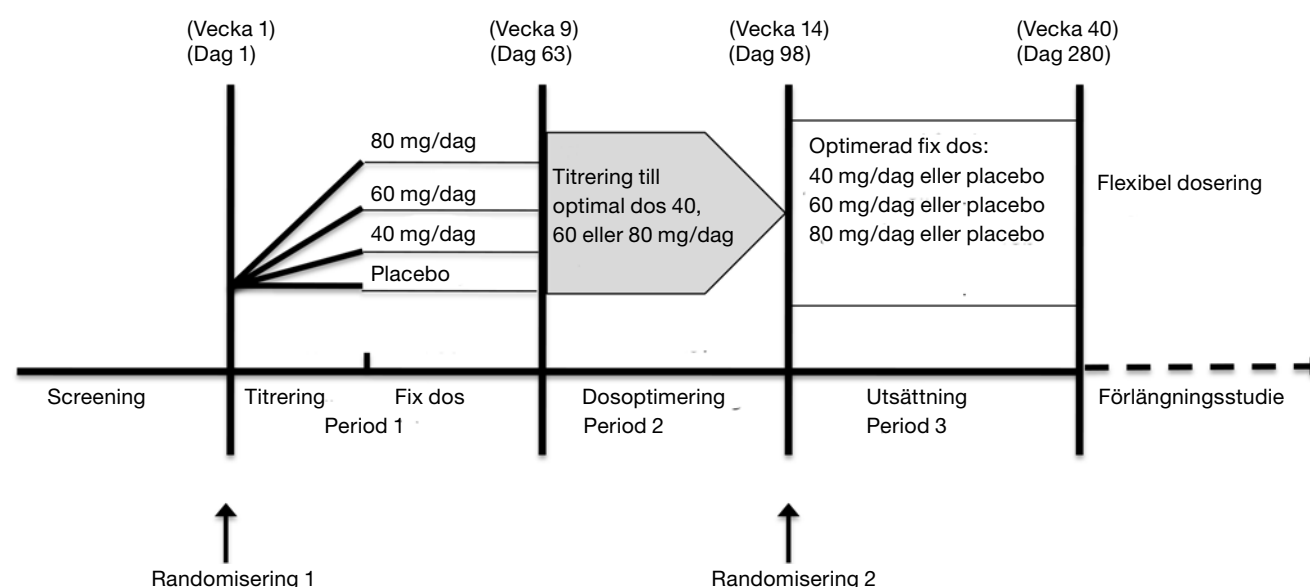
Primära utfallsmått för Period 1 (korttidseffekt) utgjordes av läkarens skattning med DSM-IV ADHD-RS (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale*) för förändring av kärnsymtom och självrapporterad skattning med SDS (*Sheehan Disability Scale*) för förändring av funktionsnivå. Behandlingssvar definierades som andelen med minst 30 % symtomreduktion av utgångsvärdet på ADHD-RS till slutet av den första perioden. Utgångsvärden var i medeltal 39 ADHD-RS-poäng. Samtliga dosnivåer av långverkande Ritalin visade signifikant bättre symtomkontroll jämfört med placebo mätt som minskning av totala DSM-IV ADHD-RS-poäng. Samtliga doser av långverkande Ritalin visade också signifikant större funktionsförbättring jämfört med placebo mätt som förbättring av totala SDS-poäng (Tabell I).

För de tre dosnivåerna, 40 mg, 60 mg och 80 mg, var andelen behandlade individer som svarade med 30 % symtomreduktion 76 %, 81 % och 81 % jämfört med 58 % i placebo-gruppen. Utfallet var statistiskt signifikant och kliniskt relevant för både kvinnor och män i de tre Ritalin-grupperna jämfört med placebo-gruppen.

Bibehållen effekt utvärderades sedan med avseende på återfallsfrekvensen under totalt 6 månader med underhållsbehandling. Statistiskt signifikant lägre andel patienter i varje Ritalin-grupp fick återfall: 40 mg (16 %), 60 mg (27 %) och 80 mg (20 %), jämfört med placebo-gruppen (50 %). Patienter som behandlades med placebo löpte en cirka tre gånger högre risk för återfall jämfört med patienter som behandlades med långverkande Ritalin (Tabell II).

Det sågs inte något tydligt dos-responssamband i studien varför dosering bör titreras individuellt för den enskilda patienten med avseende på effekt/tolerabilitet.

Figur 1. Studiedesign för den pivotala studien D2302.



Tabell I. Analys av förbättring från utgångsvärde 1 till slutet av Period 1 i DSM-IV ADHD-RS totala poäng och SDS totala poäng efter behandling / (LOCF*) för Period 1.

		Långverkande Ritalin kapslar 40 mg	Långverkande Ritalin kapslar 60 mg	Långverkande Ritalin kapslar 80 mg	Placebo
Förbättring av DSM-IV ADHD-RS från <i>baseline</i>	N	160	155	156	161
	Medelvärde (LS)**	15,45	14,71	16,36	9,35
	p-värde****	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
	Signifikansnivå***	0,0167	0,0208	0,0313	
Förbättring av totala SDS-poäng från <i>baseline</i>	N	151	146	148	152
	Medelvärde (LS)**	5,89	4,9	6,47	3,03
	p-värde****	0,0003	0,0176	< 0,0001	
	Signifikansnivå***	0,0167	0,0208	0,0313	

*LOCF – *Last Observation Carried Forward*. Sista besök för varje patient med data från 6-veckorsfasen med fast dosering under Period 1 har använts.

**Medelvärde (LS) – Genomsnittlig förbättring av medelvärde (LS) baserat på ANCOVA (*Analysis of Covariance*) med behandlingsgrupp och center som faktorer och *baseline* för totala DSM-IV ADHD-RS poäng och totala SDS-poäng som kovariat.

***Signifikansnivå = final dubbelsidig signifikansnivå (alfa) för testet efter utökad *gatekeeping procedure*.

****p-värdet avser jämförelse mot placebo.

Tabell II. Procentandel med behandlingssvikt under Period 3.

	Långverkande Ritalin kapslar (samtliga styrkor) jämfört med placebo			
	Långverkande Ritalin kapslar (samtliga styrkor)	Placebo	Oddsquot (95 % CI)	p-värde*
	N=352 n (%)	N=115 n (%)		
Behandlingssvikt	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2; 0,4)	< 0,0001
Ingen behandlingssvikt	277 (78,7)	58 (50,4)		

*Dubbelsidigt p-värde baserat på jämförelse mellan varje grupp med långverkande Ritalin kapslar och placebo med användning av logistisk regressionsmodell.

Säkerhet

Säkerhetsdata baserades på 722 patienter behandlade under första perioden, 580 patienter behandlade under andra perioden och 482 patienter behandlade under tredje perioden. Säkerhetsuppföljning för långtidsbehandling analyserades hos sammanlagt 354 patienter för behandling > 6 månader och 136 patienter för behandling > 12 månader.

För vuxna var de mest rapporterade biverkningarna av långverkande Ritalin nedsatt aptit, illamående, muntorrhet, sömnproblem, huvudvärk och viktnedgång. Säkerhetsutvärdering påvisade inte några nya eller oväntade biverkningar jämfört med den kända biverkningsprofilen av metylfenidatprodukter. Dock ökade frekvensen av vissa biverkningar med tiden för exponering.

Minskad vikt inträffade hos 0,7 % (≤ 2 månader), 5,6 % (> 6 månader) och 7,4 % (> 12 månader) av patienterna. En signifikant viktnedgång (≥ 7 %) sågs hos 13,8 % av patienterna i tredje perioden (under den 6 månader långa underhållsperioden) jämfört med utgångsvärde.

Blodtrycksstegring: För andelen patienter som exponerades i sammanlagt 12 månader (136 patienter) observerades hos sex patienter (4,4 %) ett systoliskt blodtryck mellan 140–160 mm Hg och hos fem patienter (3,7 %) stegrades det diastoliska blodtrycket över 90 mm Hg, vilket är ett observerandum. Även om det rör sig om ett litet antal patienter, är hypertoni en välkänd riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom.

Incidensen av hjärtklappning ökade något vid långtidsexponering (hjärtklappning 6,9 % vid exponering < 2 månader och 9,6 % vid exponering > 12 månader). Vid behandlingsstart var procentandelen av patienterna med hjärtfrekvens > 100 slag per minut mycket liten (0,4 % i gruppen med aktiv behandling och 0,6 % i placebogruppen), medan 11,3 % av patienterna under korttidsbehandling med långverkande Ritalin, med normal hjärtfrekvens vid behandlingsstart, utvecklade ett högsta värde för hjärtfrekvens (> 100 slag per minut) vid åtminstone ett av besöken, och endast 2,2 % i placebogruppen.

Incidensen av nedstämdhet ökade något över tid (4,8 % för perioderna < 2 månader, 4,5 % för > 6 månader och 6,6 % för > 12 månader), medan depression minskade över tid (0 % efter > 12 månader).

Vid behandlingsuppföljning ska puls, blodtryck, vikt och psykiatrisk samsjuklighet monitoreras. Marknadstillstånds-

innehavaren har fått i uppgift att utforma ett utbildningsmaterial till förskrivare för att säkerställa en säker användning av läkemedlet. Liksom för barn, rekommenderas att behandlingen omprövas genom årliga behandlingsavbrott.

Läkemedelsverkets värdering

Långverkande Ritalin utgör ett tillskott vid läkemedelsbehandling av vuxna individer med ADHD. Kliniskt relevanta effekter av korttids- och underhållsbehandling har visats. Biverkningsprofilen skiljer sig inte mot vad som ses vid behandling av barn och ungdomar, men vid långtidsbehandling av vuxna noteras att vissa biverkningar, såsom nedstämdhet, viktnedgång, ökad puls och höjt blodtryck, ökar i frekvens. Med tanke på att även en modest puls- och blodtrycksstegring kan få negativa effekter på sikt, behöver detta följas regelbundet och årliga behandlingsavbrott rekommenderas för att ompröva fortsatt behandling.

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

Litteratur

1. SBU. ADHD – Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport nr 217.
2. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011;365:1896–904.
3. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011;306:2673–83.

Xolair (omalizumab) – ny indikation

ATC-kod: R03DX05

Injektionsvätska 150 mg

Innehavare av godkännande för försäljning: Novartis Europharm Limited

Godkännandedatum: 2014-02-28. Central procedur.

Ny indikation, dosering

Xolair är godkänt som tilläggsbehandling vid kronisk spontan urtikaria hos vuxna och ungdomar (från 12 års ålder) med otillräcklig effekt av antihistamin H1-behandling. Rekommenderad dosering är 300 mg som subkutan injektion var fjärde vecka. Behovet av fortsatt behandling bör kontinuerligt följas upp av behandlande läkare. Det råder begränsad erfarenhet avseende långtidsbehandling längre än 6 månader.

Inledning

Xolair är tidigare godkänt för tilläggsbehandling av patienter med tydlig immunglobulin E (IgE)-medierad svår allergisk astma hos vuxna, ungdomar och barn från 6 år. Detta är det första godkända systemläkemedlet baserat på en monoklonal antikropp för behandling av kronisk spontan urtikaria. Kronisk spontan urtikaria definieras som i stort sett daglig förekomst av nässelutslag/urtikariella kvaddlar och klåda under minst sex veckor utan känd orsak.

Verkningsmekanism, farmakodynamik

Det verksamma ämnet omalizumab är en rekombinant DNA-deriverad humaniserad monoklonal antikropp, som selektivt binder till IgE och reducerar mängden fritt IgE. Parallellt har man även sett en nedreglering av IgE-receptorerna (FcεRI) på cellerna. Det är inte helt klarlagt hur detta resulterar i en förbättring av symtomen vid kronisk spontan urtikaria.

Effekt

Omalizumab är en rekombinant monoklonal antikropp som tidigare godkänts för tilläggsbehandling av allergisk astma. Inför ansökan om en utvidgning av indikationsområdet till att även innefatta behandling av kronisk spontan urtikaria studerades dels dos-effektsamband i en mindre studie på 90 patienter, dels genomfördes tre större pivotala randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade fas III-studier som inkluderade 975 patienter i åldern 12–75 år med urtikaria som inte svarat på sedvanlig antihistaminbehandling. Två av studierna inkluderade patienter som behandlats med normaldos H1-antihistamin (studie 1 och 2). Den

Tabell I. Förändring av klådintensitet efter 12 behandlingsveckor jämfört med utgångsvärden vid inklusion. Data från tre pivotala studier.

	Placebo	Omalizumab 75 mg	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg
Studie 1	N = 80	N = 77	N = 80	N = 81
Medelförändring (SD)	-3,63 (5,22)	-6,46 (6,14)	-6,66 (6,28)	-9,40 (5,73)
Skillnad mot placebo	-	-2,96	-2,95	-5,80
95 % CI	-	-4,71;-1,21	-4,72;-1,18	-7,49;-4,10
p-värde vs. placebo	-	0,0010	0,0012	< 0,0001
Studie 2	N = 79	N = 82	N = 82	N = 79
Medelförändring (SD)	-5,14 (5,58)	-5,87 (6,45)	-8,14 (6,44)	-9,77 (5,95)
Skillnad mot placebo	-	-0,69	-3,04	-4,81
95 % CI	-	-2,54;1,16	-4,85;-1,24	-6,49;-3,13
p-värde vs. placebo	-	0,4637	0,0011*	< 0,0001
Studie 3	N = 83			N = 252
Medelförändring (SD)	-4,01 (5,87)	-	-	-8,55 (6,01)
Skillnad mot placebo	-	-	-	-4,52
95 % CI	-	-	-	-5,97;-3,08
p-värde vs. placebo	-	-	-	< 0,0001

tredje studien inkluderade patienter som behandlats med upp till fyra gånger normal dos H1-antihistamin, H2- och/eller leukotrienreceptorantagonister (studie 3). Cirka 40–50 % av de inkluderade patienterna hade angioödem. Placebo gavs till 242 patienter och resterande erhöll omalizumab i varierande doser om 75, 150 respektive 300 mg som tillägg till pågående medicinering.

Effektvärderingen baseras väsentligen på dessa tre studier och utvärderades efter 12 veckors behandling. En av de tre pivotala studierna var huvudsakligen utformad för värdering av säkerhet och inkluderade inte effektvariabel som primär endpoint utan som sekundär endpoint, vilken också inkluderats i effektbedömningen. Studiernas totala längd var 12 veckor för studie 2 och 24 veckor för studie 1 respektive studie 3 med 16 veckors uppföljningstid. Primär effektvariabel (sekundär i säkerhetsstudien) var skattning av klådentensitet på en skala 0–21 efter 12 veckors behandling. Signifika effekter som även bedömdes kliniskt relevanta uppnåddes vid behandling av vuxna > 18 år med 300 mg Xolair var fjärde vecka där klådan på denna skala minskade med 4,5 till 5,8 poäng mer jämfört med de patienter som fick tilläggsbehandling med placebo – se Tabell I. Minskning i klådentensitet sågs inom 1–2 veckor.

Hos de patienter som erhöll Xolair och som uppvisade effekt kvarstod densamma efter 24 veckors behandling. Som ett av flera sekundära effektmått undersöktes hur stor del av patientgruppen som blev helt besvärsfri avseende både utslag och klåda enligt skattning på en skala 0–42 (UAS7). I den patientgrupp som behandlats med 300 mg Xolair blev 34–44 % helt besvärsfria. Motsvarande uppmätta värden för de två övriga undersökta doserna av omalizumab på 75 mg respektive 150 mg var lägre, och skiljde sig i de pivotala studierna inte statistiskt signifikant vid jämförelse med placebo-armen (5–9 %).

Inkluderade barn 12–17 år utgjorde en liten del av studiepopulationen. En utvidgad analys med jämförelse av effektdata vid behandling med den rekommenderade doseringen 300 mg var fjärde vecka mellan vuxna och tonåringar talar dock för en likvärdig effekt. Även antalet inkluderade äldre > 65 år var begränsat. Emellertid visar kinetikdata för äldre att effektiva plasmakoncentrationer uppnås vid rekommenderad dosering och någon klinisk relevant skillnad i dos/effektsvar är inte förväntad.

Säkerhet

Säkerhetsprofilen för Xolair är välkänd och har karakteriserats i tidigare studier av patienter med allergisk astma och efterföljande 10-årsperiod av uppföljning efter godkännandet.

Några nya biverkningssignaler har inte framkommit i de ovan beskrivna studierna av patienter med otillräcklig effekt med tidigare behandling av kronisk spontan urtikaria. De vanligaste rapporterade reaktionerna var huvudvärk, ledvärk, sinuit och övre luftvägsinfektion, samtliga med högre rapporteringsfrekvens jämfört med placebo. Inrapporterade infektioner bedömdes dock inte vara relaterade till behandlingen.

Reaktioner på injektionstället förekom. Även hos patienter behandlade för allergisk astma är huvudvärk och reaktioner kring injektionsstället de vanligaste förekommande biverkningarna ($\geq 1/100$ till $< 1/10$).

Mer sällsynta biverkningar som setts vid behandling av astmapatienter med Xolair är allergiska systemreaktioner inklusive anafylaxi och anafylaktisk chock. Allergiska typ 3-reaktioner, som serumsjuka och serumsjukeliknande tillstånd, har även spontanrapporterats, frekvensen är okänd. I sällsynta fall finns beskrivet systemiska reaktioner med eosinofili och vaskulit. Churg-Strauss syndrom har rapporterats efter godkännandet.

I den aktuella databasen som inkluderar patienter med kronisk spontan urtikaria sågs ett begränsat antal allvarliga händelser. Frånsett några fall med angioödem, där grundsjukdomen i sig kan vara trolig orsak, sågs inga reaktioner med specifikt biverkningsmönster som kunde kopplas direkt till exponering för Xolair.

Läkemedelsverkets värdering

Detta är den första godkända systembehandlingen med en monoklonal antikropp för patienter med kronisk spontan urtikaria. Behandlingen ska endast ges som tilläggsbehandling vid otillräcklig effekt av H1-antihistaminbehandling. Effekten på gruppnivå är måttlig avseende klådminskning, men vissa patienter blir med detta tillägg helt besvärsfria. Behandlingen kan innebära ett värdefullt tillskott för de patienter som inte svarat på konventionell behandling.

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

Litteratur

1. En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i European Public Assessment Report (EPAR) (www.ema.europa.eu).
2. Mauer M, Rosén K, Hsieh H, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwai S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368:924–935.
3. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosén K. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Jul; 132 (1):101–9.
4. Produktresumé Xolair 2014-02-28.
5. Av tillverkaren inlämnad, ej publicerad dokumentation.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, är den myndighet som beslutar vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska subventioneras av samhället. Besluten fattas av en nämnd som finns inom myndigheten. Nämnden består av en ordförande och tio ledamöter. Ledamöterna har tillsammans en bred medicinsk, såväl praktisk som vetenskaplig, och hälsoekonomisk kompetens. Två av ledamöterna har erfarenhet från brukargrupper.

TLV hoppas på bättre tillgänglighet till läkemedel på apoteken för patienterna

Under 2014 börjar nya regler att gälla som syftar till att ge patienterna ökad tillgänglighet till läkemedel inom det generiska utbytet. Reglerna vänder sig till såväl läkemedelsföretag som apotek.

En av nyheterna är att det ställs högre krav på leveranssäkerhet på läkemedelsföretag som säljer receptbelagda läkemedel inom ramen för det generiska utbytet (periodens varor). Förutsättningen för att få sälja periodens varor är att läkemedelsföretagen garanterar att de kan leverera sin produkt under hela försäljningsperioden, en månad, med en hållbarhetstid som minst täcker patientens behandlingstid och ytterligare två månader.

TLV kommer att följa upp leveranssäkerheten och överväga sanktioner om företagen inte följer reglerna.

Firmagon (degalerix) ingår inte i högkostnadsskyddet

Firmagon (degalerix) för behandling av prostatacancer kommer inte att ingå i högkostnadsskyddet. Företaget som står bakom produkten har inte visat att nyttan av Firmagon motsvarar kostnaden. Beslutet fattades den 30 april 2014.

Firmagon hämmar frisättningen av gonadotropinfrisättande hormon, GnRH, och är en så kallad GnRH-antagonist. Behandling med Firmagon leder till en omedelbar sänkning av testosteronnivåerna. I en direkt jämförande studie har Firmagon visats vara lika effektiv som GnRH-analogen leuporelin att hålla kastrationsnivåer av testosteron under ett år.

Företaget har genom två okontrollerade förlängningsstudier, en extra analys av registreringsstudien och två poolade analyser, där olika styrkor och behandlingsregimer av degarelix jämförs med GnRH-analoger, antagit att Firmagon har fördelar jämfört med GnRH-analoger på en rad effektmått som studerats post hoc.

TLV har bedömt att osäkerheten är för hög för att accepteras och att det inte går att dra några slutsatser om effektskillnader mellan Firmagon och GnRH-analoger. Kostnaden för Firmagon är högre än för leuporelin. Företaget har därmed inte visat att behandling med Firmagon är kostnadseffektiv.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Firmagon inte ska vara subventionerat och inte ingå i högkostnadsskyddet.

Cinryze (C1-esterashämmare) ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Cinryze (C1-esterashämmare) för behandling av vuxna med sjukdomen hereditärt angioödem (HAE) ingår i högkostnadsskyddet från och med den 1 maj 2014 med en begränsad subvention. Begränsningen innebär att läkemedlet endast ingår i högkostnadsskyddet vid akut behandling av svåra anfall av HAE.

Akut behandling av svåra anfall vid HAE med Cinryze verkar ge liknande klinisk nytta till en liknande kostnad när Cinryze jämförs med det mest relevanta jämförelsealternativet, Berinert. Berinert ingår sedan tidigare i högkostnadsskyddet med begränsad subvention. Enligt TLV finns det en risk att Cinryze i vissa fall kommer att användas vid behandling av mindre svåra anfall. Företaget har inte visat att Cinryze är kostnadseffektivt för denna typ av användning, varför beslutet om subvention åtföljs av en begränsning till endast svåra anfall.

TLV konstaterar att vid behandling för att förebygga angioödemattacker som kan utlösas av medicinska, dentala eller kirurgiska ingrepp har företaget inte visat att behandling med Cinryze är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Vidare bedömer TLV att det sökande företaget inte har visat att Cinryze är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för rutinmässig preventionsbehandling mot återkommande anfall av hereditärt angioödem.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Cinryze ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet endast för akut behandling av svåra anfall av hereditärt angioödem.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: registrator@tlv.se

Subventionen för MS-läkemedlet Copaxone begränsas

TLV har omprövat subventionen för läkemedel som innehåller interferon beta-preparat och glatirameracetat. Alla interferon beta-preparat samt läkemedlet Copaxone kvarstår i högkostnadsskyddet. Copaxone får en begränsad subvention och Avonex förfylld spruta samt Avonex injektionsflaska utesluts ur högkostnadsskyddet.

I samband med att TLV omprövat läkemedel som används vid skovvis förlöpande multipel skleros (MS) har företagen som marknadsför de två dyraste interferon beta-preparaten valt att sänka sina priser med cirka 30 %. Besluten beräknas frigöra minst 70 miljoner kronor per år givet nuvarande försäljningsvolym.

Efter prissänkningen kvarstår interferon beta-preparaten Rebif, Avonex injektionspenna, Betaferon och Extavia. Copaxone kvarstår med en begränsning. Vid nyinsättning subventioneras Copaxone endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när behandling med interferon beta-preparat inte är ett lämpligt alternativ. För patienter som idag har Copaxone är läkemedlet fortsatt subventionerat på samma sätt som tidigare.

Priserna på läkemedel som innehåller interferon beta och glatirameracetat som används vid skovvis förlöpande MS har varierat stort. TLV anser att effekten och biverkningarna av interferon beta-preparaten är likvärdiga, vilket medför att det inte finns någon anledning för priserna att skilja sig åt. Copaxone har dock en annan verksam substans och andra biverkningar än övriga preparat. TLV bedömer att Copaxone är ett behandlingsalternativ till interferon beta-preparaten och läkemedlet får därför kvarstå inom högkostnadsskyddet med en begränsning.

Beslut om prissänkningar trädde i kraft den 1 juni 2014. Beslut om uteslutning träder i kraft den 1 maj 2015.

Tecfidera (dimetylfumarat) ingår i högkostnadsskyddet

Tecfidera (dimetylfumarat) för behandling av skovvis förlöpande multipel skleros (MS), ingår från och med den 9 maj 2014 i högkostnadsskyddet med villkor. TLV bedömer att läkemedlet är ett kostnadseffektivt alternativ för patienter med skovvis MS.

Osäkerheten kring framför allt sjukdomsprogression vid behandling med Tecfidera bedöms vara stor. Därför förenas beslutet med ett villkor om att företaget ska komma in med ytterligare dokumentation som säkerställer att användningen av Tecfidera förblir kostnadseffektiv till nuvarande pris.

Dokumentationen ska bestå av en uppdaterad hälsoekonomisk analys för behandling med Tecfidera. Analysen ska baseras på och redovisa en jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Tecfidera och det relevanta jämförelsealternativet i klinisk praxis.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Tecfidera ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet.

Bufomix Easyhaler (budesonid/formoterol) ingår i högkostnadsskyddet

Bufomix Easyhaler (budesonid/formoterol) för behandling av astma och KOL ingår i högkostnadsskyddet från och med den 23 maj 2014.

Opsumit (macitentan) ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Opsumit (macitentan) för behandling av pulmonell arteriell hypertension, PAH, ingår i högkostnadsskyddet med en begränsning från och med den 23 maj 2014. TLV bedömer att läkemedlet är ett kostnadseffektivt alternativ för de patienter som inte får tillräcklig effekt av behandling med sildenafil (Revatio) eller tadalafil (Adcirca).

Opsumit är en endotelinreceptorantagonist och hämmar effekten av den kroppsegna substansen endotelin. Effekten av endotelin är annars kärksammandragning, cellförökning och fibros vilket är en nackdel för dessa patienter. Opsumit är klassat som ett särlekemedel. I en placebokontrollerad, dubbelblind, fas III-studie hade en patientgrupp som fått behandling med Opsumit fördel jämfört med en placebobe-handlad patientgrupp med avseende på tiden till dess att sjuklighet eller död inträffade.

TLV har bedömt att de relevanta jämförelsealternativen är Revatio, Adcirca, Tracleer och Volibris.

Företaget har genom indirekta jämförelser antagit att Opsumit har fördelar jämfört med Tracleer och Volibris med avseende på sjukdomsutveckling, överlevnad och biverkningar. Företaget har även jämfört förändringen i funktionsförmåga mellan preparaten.

TLV anser att det är svårt att dra slutsatser om hur preparaten verkligen förhåller sig till varandra eftersom direkt jämförande studier saknas. TLV bedömer dock att Opsumit effektmässigt åtminstone inte är sämre än Tracleer och Volibris.

Dygnskostnaden för Opsumit är högre än den för Revatio och Adcirca men i nivå med, eller aningen lägre än, dygnskostnaderna för Tracleer och Volibris. För patienter som inte får tillräcklig effekt av Revatio eller Adcirca framstår Opsumit som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Opsumit ska vara subventionerat med begränsning och ingå i högkostnadsskyddet för patienter med pulmonell arteriell hypertension där sildenafil (Revatio) eller tadalafil (Adcirca) inte haft tillräcklig effekt.

Tyvaso (treprostini) ingår i högkostnadsskyddet

Licensläkemedlet Tyvaso (treprostini) för behandling av pulmonell arteriell hypertension, PAH, ingår i högkostnadsskyddet från och med den 23 maj 2014.

TLV beslutar att Xtandi (enzalutamid) inte ska ingå i högkostnadsskyddet

Prostatacancerläkemedlet Xtandi (enzalutamid) kommer inte att ingå i högkostnadsskyddet. Det pris som företaget begär är för högt i förhållande till läkemedlets effekt. Beslutet fattades den 28 maj 2014.

Xtandi används vid behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. Sjukdomsförloppet hos prostatacancer påverkas i hög grad av halten av testosteron i kroppen. Traditionell hormonbehandling hämmar produktionen av testosteron i testiklarna. Xtandi innehåller en ny substans som också hämmar produktionen av testosteron.

För patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer har Xtandi i en klinisk studie visat sig ge en förlängd överlevnad med 4,8 månader i median jämfört med placebo. Patienterna upplevde även en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet och minskad smärta under studien.

Hälsovinster står dock inte i relation till det pris företaget begär. TLV anser att kostnaden för behandling av Xtandi inte framstår som rimlig utifrån medicinska och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV arbetar för att åstadkomma en snabbare och mer samordnad process för att underlätta introduktion av nya läkemedel förutsatt att de är prissvärda och tillför nytta. Inför beslutet av Xtandi har TLV haft dialog med landsingen/SKL så att de snabbt kan gå vidare med överläggningar med företaget. I dessa överläggningar bistår TLV med både utredningsunderlag och kompetens.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Xtandi inte ska subventioneras och inte ingå i högkostnadsskyddet.

Lonquex (lipegfilgrastim) ingår i högkostnadsskyddet

Lonquex (lipegfilgrastim), lösning i förfylld spruta, för behandling av den hematologiska sjukdomen neutropeni ingår i högkostnadsskyddet från och med den 29 maj 2014.

Dificlir (fidaxomicin) ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Dificlir (fidaxomicin) för behandling av infektioner i tarmen, orsakade av *Clostridium difficile*, ingår från och med den 29 maj i högkostnadsskyddet med en begränsning.

Dificlir innehåller fidaxomicin som är ett antibiotikum med specifik effekt mot bakterien *Clostridium difficile* (*C.difficile*) som kan förekomma naturligt i tarmen. Om miljön i tarmen rubbas kan bakterien växa i antal och orsaka en *C.difficile*-infektion (CDI).

Sjukdomsbilden vid CDI kan variera från mycket lindrig diarré till, i sällsynta fall, en stormande sjukdomsbild med hög feber och blodiga diarréer. Dificlir är godkänt för behandling av CDI hos vuxna. CDI behandlas idag med anti-

biotika, i första hand metronidazol eller vankomycin.

Effekten av fidaxomicin har utvärderats i två studier som syftade till att visa att andelen patienter som blir friska efter behandling är lika stor oavsett om de behandlas med fidaxomicin eller vankomycin. Studien undersökte också hur många som fick ett återfall av sjukdomen. Det var lika många patienter som blev friska från sin CDI oavsett vilken behandling de fick. Andelen återfall inom 30 dagar efter avslutad behandling var lägre för patienter som fick Dificlir än för patienter som fick vankomycin (14 % jämfört med 26 %).

Resultaten av företagets hälsoekonomiska analys pekar mot att den högre läkemedelskostnaden för Dificlir jämfört med vankomycin huvudsakligen vägs upp av besparingar av andra vårdkostnader. Trots en hög osäkerhet kring patienternas livskvalitet så verkar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vara måttlig. Resultaten bygger i viss utsträckning på att förekomsten av svinn i vården minimeras.

Då företaget inte visat att behandling med Dificlir är kostnadseffektivt för hela det godkända användningsområdet kan TLV inte bevilja generell subvention. Subventionen ska därför begränsas till patienter med ett första fall av svår CDI och till patienter med ett första återfall av svår CDI.

Stivarga (regorafenib) ingår inte i högkostnadsskyddet

Stivarga (regorafenib) för behandling av tjock- och ändtarmscancer kommer inte att ingå i högkostnadsskyddet. TLV bedömer att kostnaderna för behandlingen är för höga i relation till hälsovinster. Beslutet fattades den 3 juni 2014.

Samhällets resurser är begränsade och det saknas ekonomiska förutsättningar att ge befolkningen all den sjukvård som i dag är möjlig. Stivarga är ett läkemedel till mycket svårt sjuka patienter i livets slutskede som ger liten effekt till en mycket hög kostnad. Trots att det rör sig om mycket svårt sjuka patienter bedömer TLV att den hälsovinst som uppnås genom behandling med Stivarga innebär en alltför hög kostnad.

Stivarga är godkänt för behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektal cancer, som tidigare har behandlats med tillgängliga behandlingar eller inte anses vara lämpade för dessa behandlingar.

Kolorektal cancer orsakas av att celler i tjock- eller ändtarmens vävnader delar sig okontrollerat. Hur sjukdomsprognosen ser ut och vilken behandling som blir aktuell beror på hur långt gången sjukdomen är när den upptäcks. Om cancer har spridits till andra organ är behandlingen ofta inriktad på att förlänga livet eller mildra de symtom som uppstår till följd av sjukdomen.

I en klinisk studie har Stivarga visats ge en förlängd överlevnad med cirka 1,5 månad i median jämfört med placebo. För patienterna som behandlades med Stivarga tog det i mediantid en vecka längre att försämrats i sjukdomen jämfört med placebopatienterna.

Socialstyrelsen har bedömt att behandling med Stivarga ger liten effekt till en hög till mycket hög kostnad i förhållande till den nytta patienten får av läkemedlet och de kommenterar även risken för biverkningar. De anser att behandling med Stivarga har låg prioritet i förhållande till annan behandling inom detta område. Detta är en bedömning som TLV delar.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Stivarga inte ska subventioneras och inte ingå i högkostnadsskyddet.

Xigduo (dapagliflozin och metformin) ingår i högkostnadsskyddet

Diabetesläkemedlet Xigduo (dapagliflozin och metformin) för behandling av typ 2-diabetes ingår i högkostnadsskyddet från och med den 4 juni 2014.

Erivedge (vismodegib) kommer inte att ingå i högkostnadsskyddet

Erivedge (vismodegib) för behandling av avancerad form av basalcancers (BCC) kommer inte att ingå i högkostnadsskyddet. TLV bedömer att kostnaderna för behandlingen är för höga i relation till hälsovinster. Beslutet fattades den 19 juni 2014.

Erivedge innehåller den aktiva substansen vismodegib och är avsett att användas vid behandling av vuxna patienter med symtomatiskt mBCC, eller laBCC som inte är lämpat för behandling med kirurgi eller strålning.

Klinisk nytta av behandling med Erivedge har visats för patienter med laBCC och för patienter med symtomatisk mBCC i en liten klinisk studie där det inte fanns någon kontrollgrupp. Data som visar effekt på överlevnad saknas.

Företaget har lämnat in en kostnad-nyttoanalys som är baserad på en kombination av data från den kliniska studien och data från det svenska BCC-registret.

TLV anser inte att företaget med tillräcklig tillförlitlighet visat att behandling med Erivedge har de fördelar som företaget framhåller. TLV bedömer att kostnaden för patientnyttan av behandling med Erivedge är mycket hög. Erivedge bedöms därför inte vara en kostnadseffektiv behandling till nuvarande pris.

Mot denna bakgrund beslutar vi att Erivedge inte ska subventioneras och inte ingå i högkostnadsskyddet.

Imnovid (pomalidomid) ingår i högkostnadsskyddet

Imnovid (pomalidomid) för behandling av multipelt myelom ingår i högkostnadsskyddet från och med den 19 juni 2014.

NovoRapid PumpCart (insulin aspart) ingår i högkostnadsskyddet

NovoRapid PumpCart (insulin aspart), lösning i förfylld ampull, för behandling av patienter med diabetes ingår i högkostnadsskyddet från och med den 19 juni 2014.

Lucentis (ranibizumab) ingår i högkostnadsskyddet

Lucentis (ranibizumab), lösning i förfylld spruta, för behandling vid ett flertal ögonsjukdomar ingår i högkostnadsskyddet från och med den 19 juni 2014.

AUBAGIO (teriflunomid) ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

På företagets begäran har TLV omprövat sitt tidigare beslut om MS-läkemedlet AUBAGIO (teriflunomid). Omprövningen resulterade i att TLV beviljar AUBAGIO begränsad subvention för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta-preparat, eller när behandling med interferon beta-preparat inte är ett lämpligt alternativ.

TLV beslutade den 8 maj 2014 att avslå ansökan om att AUBAGIO, filmdragerad tablett, för behandling av skovvis förlöpande multipel skleros, MS, ska ingå i högkostnadsskyddet. Företaget Genzyme AB, som marknadsför AUBAGIO, har i en skrivelse begärt att TLV ska ompröva sitt tidigare beslut och bevilja AUBAGIO subvention med samma begränsning som den som nu gäller för Copaxone.

TLV har bedömt det rimligt att ompröva det tidigare beslutet bland annat mot bakgrund av att frågan om en begränsad subvention inte prövades vid beslutstillfället.

AUBAGIO utgör, i likhet med Copaxone, ytterligare ett alternativ till behandling med interferon beta. AUBAGIO har, till ett lägre pris än Copaxone, en annorlunda verkningsmekanism och andra biverkningar än interferon beta-preparat. Att bevilja AUBAGIO begränsad subvention medför ytterligare ett behandlingsalternativ för den aktuella patientgruppen och till ett lägre pris än Copaxone.

Beslutet gäller från och med den 20 juni 2014.

Relvar Ellipta (flutikason/vilanterol) ingår i högkostnadsskyddet

Relvar Ellipta (flutikason/vilanterol) för behandling av astma och KOL ingår i högkostnadsskyddet från och med den 20 juni 2014.

Airflusal Forspiro (flutikason/salmeterol) ingår i högkostnadsskyddet

Airflusal Forspiro (flutikason/salmeterol) för behandling av astma och KOL ingår i högkostnadsskyddet från och med den 20 juni 2014.

DuoResp Spiromax (budesonid/formoterol) ingår i högkostnadsskyddet

DuoResp Spiromax (budesonid/formoterol) för behandling av astma och KOL ingår i högkostnadsskyddet från och med den 20 juni 2014.

Striverdi Respimat (olodaterol) ingår i högkostnadsskyddet

Striverdi Respimat (olodaterol) för behandling av KOL ingår i högkostnadsskyddet från och med den 20 juni 2014.

NovoEight (turoktokog alfa) ingår i högkostnadsskyddet

NovoEight (turoktokog alfa) för behandling av blödningsrubbnings hos patienter med hemofili A ingår i högkostnadsskyddet från och med den 25 juni 2014.

Invokana (kanagliflozin) ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Invokana (kanagliflozin), ett läkemedel för behandling av diabetes typ 2 hos vuxna, ingår i högkostnadsskyddet från och med den 25 juni 2014. Subventionen gäller endast när Invokana används som tillägg till behandling med metformin.

Invokana verkar genom att avlägsna överflödigt socker från kroppen via urinen. Läkemedlet kan både användas som enda läkemedelsbehandling (monoterapi) och i kombination med andra läkemedel mot diabetes typ 2.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer är metformin förstahandsval vid behandling av diabetes typ 2. Om patienten inte når behandlingsmålet kan ofta behandling med sulfonureider (SU) och insulin bli aktuell.

Behandling med Invokana som tillägg till metformin har jämförbar effekt med Forxiga. Behandlingskostnaden är likvärdig den av Forxiga. Företaget har däremot inte visat kostnadseffektivitet vid monoterapi.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Invokana ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet endast som tillägg till behandling med metformin.

Abilify Maintena (aripiprazol) ingår i högkostnadsskyddet

Abilify Maintena (aripiprazol), endosinjektion, avsett för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter som stabiliserats med oral aripiprazol ingår i högkostnadsskyddet från och med den 25 juni 2014.

Azyter (azitromycin) ingår i högkostnadsskyddet

Azyter (azitromycin), ögondroppar, för lokalbehandling av bakteriell purulent konjunktivit ingår i högkostnadsskyddet från och med den 29 augusti 2014.

Crestor kvarstår i högkostnadsskyddet efter prissänkningar

Mot bakgrund av prissänkningar har TLV beslutat avskryta omprövningen av Crestor som används vid behandling av höga blodfetter.

Originalföretaget AstraZeneca har tidigare sänkt priset på Crestor med 15 % och prissänkningen trädde i kraft den 1 maj 2014. Med anledning av denna prissänkning startade TLV en omprövning av parallellimporterat Crestor som låg högre i pris.

De berörda företagen är 2care4 Aps, Cross Pharma AB, Medartuum AB, Omnia Läkemedel AB, Orifarm AB, Paranova Läkemedel AB och Pharmachim AB.

Samtliga ovanstående företag har valt att sänka priserna på sina produkter till samma nivå som priset för Crestor från AstraZeneca. Prissänkningarna trädde i kraft den 1 juni respektive den 1 juli 2014.

Levetiracetam kvarstår i högkostnadsskyddet efter prissänkningar

Mot bakgrund av prissänkningarna har TLV beslutat att avskryta omprövningen av levetiracetam som används vid behandling av epilepsi.

I början av 2014 startade TLV en omprövning av vissa dyrare förpackningar av levetiracetam. Efter att företagen som marknadsför levetiracetam sänkt priset på dessa produkter har TLV beslutat att avskryta denna omprövning. Förutom originalpreparatet Keppra finns det generiska alternativ för samtliga styrkor av filmdragerade tabletter.

Levetiracetam är inte utbytbar på apotek. Även om läkemedlen inte är utbytbara på apotek bedömer TLV att läkare, under kontrollerade former, kan ställa över patienter till ett generiskt alternativ. Det var mot denna bakgrund som TLV startade omprövningen av vissa dyrare förpackningar av levetiracetam.

Originalföretaget UCB Pharma sänkte priset på Keppra med 45 % och prissänkningen trädde i kraft den 1 april 2014. Övriga företag i omprövningen har också sänkt priset till Keppras nivå på sina produkter. Dessa prissänkningar trädde i kraft den 1 juni 2014.

Cosopt kvarstår i högkostnadsskyddet efter prissänkningar

Mot bakgrund av prissänkningar har TLV beslutat avskriva omprövningen av Cosopt som används vid behandling av förhöjt tryck i ögat.

Cosopt innehåller substanserna dorzolamid och timolol. Då omprövningen startade fanns det generiskt dorzolamid/timolol tillgängligt till ett betydligt lägre pris än vad direktimporterat och parallellimporterat Cosopt kostar. TLV bad därför de företag som marknadsför Cosopt om prissänkningar till nivån för generiskt dorzolamid/timolol.

Samtliga företag har valt att sänka priserna på sina produkter till samma nivå som priset för generiskt dorzolamid/timolol. Prissänkningarna trädde i kraft den 1 juni, den 1 juli samt den 1 augusti 2014.

Alla ESL kvarstår i högkostnadsskyddet efter prissänkningar

TLV har omprövat subventionen för samtliga erythropo-esstimulerande läkemedel (ESL). Efter att företagen sänkt priserna på Aranesp, NeoRecormon och Eprex kvarstår samtliga ESL i högkostnadsskyddet. Prissänkningarna trädde i kraft den 1 juli 2014.

De läkemedel som tillhör gruppen ESL och som ingått i denna omprövning är NeoRecormon, Eprex, Eporatio, Retacrit, Binocrit, Aranesp och Mircera. ESL används framför allt vid blodbrist (anemi) på grund av kronisk njursvikt eller canceranemi. TLV bedömer att alla ESL är lika effektiva avseende att korrigera blodbrist.

Det har hittills funnits omotiverade prisskillnader mellan dessa preparat men TLV:s omprövning har lett till prissänkningar på NeoRecormon, Eprex och Aranesp som var de dyrare produkterna. Eprex har i genomsnitt sänkt priset med 15 %, NeoRecormon med 19 % och Aranesp sänkte priset med 7,5 %. Sammantaget frigörs cirka 13,5 miljoner kronor per år inom läkemedelsförmånerna. Därmed kvarstår alla ESL i högkostnadsskyddet med generell subvention.

TLV avskriver omprövning av Lyrica

Mot bakgrund av prissänkning har TLV beslutat att avskriva omprövningen av Lyrica, ett läkemedel som används vid neuropatisk smärta, epilepsi och generaliserat ångestsyndrom.

År 2011 fattade TLV beslut om att begränsa subventionen för Lyrica till att gälla:

- Vid epilepsi.
- Vid neuropatisk smärta endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl.

- Vid generaliserat ångestsyndrom endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl.

Följsamheten till den begränsade subventionen har varit låg och TLV har därför omprövat subventionen. Under omprövningen har Pfizer sänkt priset på Lyrica för att justera för den låga följsamheten.

Zostavax utesluts ur högkostnadsskyddet

Zostavax är ett vaccin mot bältros (herpes zoster) och postherpetisk neuralgi (PHN) som är avsett att användas vid vaccination av personer i åldrarna 50 år eller äldre.

För patienterna är det viktigt att läkemedel och vacciner är prisvärda. Detta för att så många som möjligt ska få så mycket hälsa som möjligt för pengarna.

TLV tog in Zostavax i högkostnadsskyddet med uppföljningsvillkor att visa långtidseffekten av vaccinet. Efter redovisning av långtidsstudien av vaccineffekten omprövades det tidigare beslutet. Detta eftersom studien inte gav stöd för att effekten varade så länge som antogs i samband med det första beslutet.

Även om det inte är så många som drabbas av bältros så är det vanligare att äldre personer får bältros än yngre. Vid högre ålder blir vanligen symtomen svårare och det är högre risk för komplikationer, exempelvis att PHN uppstår. PHN kännetecknas av nervsmärta som kan vara långvarig och svår och svarar dåligt på behandling med vanliga smärtlindrande läkemedel.

Sjukdomarna bältros och PHN kan drabba enskilda patienter olika svårt, men TLV bedömer svårighetsgraden generellt som måttlig. TLV anser dock att om en förebyggande behandling ska subventioneras måste hänsyn även tas till risken för att bli sjuk. Människor som vaccineras med Zostavax är huvudsakligen friska och bara en liten andel av dem som vaccineras skulle annars ha drabbats av bältros eller PHN.

Behovet av att subventionera vaccinering av friska individer med liten risk att drabbas av detta tillstånd måste därför bedömas som litet i alla åldersgrupper, jämfört med behovet av många av de läkemedelsbehandlingar som subventioneras.

Mot denna bakgrund anser TLV att kostnaden för vaccinet inte står i rimlig relation till nyttan av vaccineringen och utesluter därför Zostavax ur högkostnadsskyddet.

Vaccination till vissa åldersgrupper skulle eventuellt kunna vara möjlig genom ett nationellt vaccinationsprogram eller via landstingens försorg. För att underlätta för ett sådant tänkbart arbete utökar TLV tiden för ikraftträdandet av detta beslut.

Beslutet träder i kraft den 1 november 2014.

Uttråde ur förmånerna den 1 juni 2014**Orifarm AB**

Rilast forte Turbuhaler, inhalationspulver, 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation, turbuhaler, 180 (3 × 60) doser.

Rilast Turbuhaler, inhalationspulver, 160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation, turbuhaler, 360 (3 × 120) doser.

Uttråde ur förmånerna den 1 juli 2014**Sandoz A/S**

Cloriocard, filmdragerad tablett, 75 mg, blister, 50 tabletter.
Diklofenak Sandoz, enterotablett, 25 mg, blister, 30 enterotabletter.

Uttråde ur förmånerna den 1 augusti 2014**Bayer AB**

Nebido, injektionsvätska, lösning, 1 000 mg/4 mL, glasampull 1 × 4 mL.

Merck Sharp & Dohme Sweden AB

Sinemet Depot, depottablett, 50 mg/200 mg, burk, 100 depottabletter.

Sinemet Depot Mite, depottablett, 25 mg/100 mg, blister, 49 × 1 depottablett (endos).

Sandoz A/S

Sertralin Sandoz, filmdragerad tablett, 100 mg, blister, 30 tabletter.

Funginix, kräm, 10 mg/g, tub, 15 g.

Exemestan Sandoz, filmdragerad tablett, 25 mg, blister, 100 tabletter.

Venlafaxin Sandoz, depotkapsel, hård, 150 mg, blister, 30 kapslar.

Venlafaxin Sandoz, depotkapsel, hård, 150 mg, blister, 100 kapslar.

Zolpidem Hexal, filmdragerad tablett, 10 mg, blister, 10 tabletter.

Vifor Pharma Nordiska AB

Venofer, injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, 20 mg/mL, glasampuller, 5 × 5 mL.

Uttråde ur förmånerna den 1 september 2014**Sandoz A/S**

Sertralin Sandoz, filmdragerad tablett, 50 mg, blister, 30 tabletter.

Alfuzosin Hexal, depottablett, 10 mg, blister, 30 tabletter.

Amoxicillin Sandoz, dispergerbar tablett, 750 mg, tryckförpackning, 14 tabletter.

Isopto-Pilokarpin, ögondroppar, lösning, 4 %, plastflaska (Drop-Tainer), 15 mL.

Sammanställningar

Se denna sida på TLV:s webbplats för månadsvisa sammanställningar över utträden www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/Begarda-uttraden-ur-lakemedelsformanerna/

Prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel via e-post och RSS

Du kan prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel från TLV. Gå in på www.tlv.se/nyhetsmejl. I en meny till vänster kan du välja att få beslut eller nyhetsbrev till din e-postadress, eller att prenumerera på nyheter via RSS. Det kostar dig ingenting och du kan självklart avsluta prenumerationen när du vill. Du kan också följa TLV på Twitter, @TLV_nyheter.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: registrator@tlv.se

Tidigare nummer

4: 2014

Tema:

Behandling av akne

Monografier:

Betmiga (mirabegron)

Tivicay (dolutegravir)

Tresiba (insulin degludek)

Ultibro Breezhaler (indakaterol/glykopyrronium)

Information från Läkemedelsverket 2014(25)4

3: 2014

Tema:

Behandling av barn i samband med smärtsamma procedurer i hälso- och sjukvård

Monografier:

Aprokam (cefuroxim)

Esmya (ulipristalacetat)

Stribild (elvitegravir/kobicistat/tenofoviridisoproxil/emtricitabin)

Nobivac L4 (vaccin mot leptospiros hos hund)

Vetzin (zinkoxid 1 000 mg/g)

Svensk sammanfattning av EU-gemensam monografi för *Aesculus hippocastanum* L., semen (hästkastanjfrö)

Information från Läkemedelsverket 2014(25)3

2: 2014

Tema:

Antikonception

Monografier:

Lemtrada (alemtuzumab)

Sinupret och Sinupret forte

Information från Läkemedelsverket 2014(25)2

1: 2014

Tema:

Rekommendationer för antibiotika-behandling i tandvården

Monografier:

ADCETRIS (brentuximab vedotin)

Helixor (extrakt av *Viscum album* L. [mistel])

Iscador (extrakt av *Viscum album* L. [mistel])

Veregen 10 % salva (extrakt av *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, folium [grönt te, blad])

Information från Läkemedelsverket 2014(25)1

6: 2013

Tema:

Läkemedelsanvändning

Monografier:

Eylea (aflibercept) – ny indikation

Lucentis (ranibizumab) – ny indikation

Picato (ingenolmebutat)

RoActemra (tocilizumab)

Zostavax (vaccin mot herpes zoster)

– uppdaterad version

Equip Rotavirus (vaccin mot ekvint rotavirus)

Seresto vet. (imidakloprid + flumetrin)

Information från Läkemedelsverket 2013(24)6

5: 2013

Tema:

Läkemedelsbehandling vid schizofreni

Monografier:

TOBI Podhaler (tobramycin)

Cayston (aztreonam)

Colobreathe (kolistin)

Tadim (kolistin, pulver till lösning för nebulisator)

Jetrea (ocriplasmin)

Tadim (kolistin, pulver till infusionsvätska)

Information från Läkemedelsverket 2013(24)5