

Läkemedelsbulletinen

Årgång 20 | Nummer 2 | Juni 2020

I coronatider



Den här våren är fullständigt unik, något liknande har ingen av oss upplevt under sin livstid. Det finns nästan ingenting som inte handlar om corona – på jobbet, på fritiden, i tidningar och i nyhetssändningar. Tillvaron styrs helt av ett virus, som får det senaste seklets pandemier (med undantag av

Spanska sjukan 1918) att blekna.

Vi minns när den tidigare okända infektionen HIV gjorde sitt segertåg över världen på 1980-talet, oron men också den osedvanligt effektiva forskningen som omvandlade en garanterat dödlig sjukdom till något man kan leva med, tack vare nyutvecklad behandling.

Men covid-19 sprids betydligt mer snabbt och effektivt och får oss alla att kura i hemmets lugna vrå i stället för att ta till oss allt som vårt moderna samhälle kan erbjuda. Vi håller oss i stillhet och på avstånd från varandra, vilket innebär andra risker för hälsan på längre sikt.

För mig med rötterna i infektionsspecialiteten är pandemin ytterligare ett bevis på dynamiken och behovet av vår specialitet även framöver. För flera decennier sedan drog höga beslutsfattare slutsatsen att infektionskriget var vunnit, det fanns ju redan antibiotika mot alla bakterier. Men vi för en ständig kamp mot mikroorganismernas kreativitet och det kommer alltid att behövas såväl infektionsspecialister som forskare inom området.

Här och nu framstår forskning såväl inom universitet och sjukvård som läkemedelsföretagens insatser som fundamentalt viktiga. Samtidigt pågår vaccinutvecklingen, men där är säkerhetskraven höga och det är osannolikt att något vaccin finns tillgängligt under innevarande år. Kapploppningen mot viruset går snabbt och det finns en framtid bortom pandemin, något att försöka tänka på för de som känner den sista energin kramas ur i sina heroiska insatser på IVA eller covid-avdelning.

Vården har visat en enorm flexibilitet för att ta hand om anstormningen av drabbade patienter. Vårdpersonal sviktar under tunga och långa arbetspass. Ordinarie verksamhet ställs in och många planerade åtgärder skjuts på framtiden. Vi ser ut att få leva med SARS CoV-2 en längre tid parallellt med att också andra patienter måste få den hjälp de behöver. Nedskärningarnas tid måste vara över om vi skall leva upp till det goda rykte svensk sjukvård har

haft hittills. Patienter söker inte för lättare åkommor men dessvärre ibland inte heller för allvarliga symptom, t ex på hjärtkärlsjukdom. På läkemedelssidan kämpar vi med hotande brist på viktiga läkemedel, i synnerhet inom intensivvården. Många patienter bunkrade mediciner i mars, men nu är detta åter i normalläge sedan Läkemedelsverket stoppat ”hamstring”. Av få positiva nyheter är en dramatisk minskning av antibiotikaanvändningen i april – i pandemins skugga blir enkla luftvägsinfektioner ganska ointressanta, flertalet läker lika bra utan antibiotika.

Förhoppningsvis kan något positivt komma ut av den prövning vi nu genomlider.

- Vår beredskap kommer att bli bättre framöver, vad gäller t ex läkemedel, sjukvårdsmateriel och säkerhetsutrustning
- Forskningen inom infektionsområdet kommer att stimuleras. Sedan något decennium satsar knappast något företag på detta trots att resistensutvecklingen är hotfull. Nu gäller det ett potent virus, men det är en väckarklocka för akademi och företag gällande hela infektionsspektrumet.
- Äldreomsorgen kommer att förändras med ökad trygghet för såväl boende som personal.
- Vården i stort kommer aldrig att bli densamma igen, vi kommer alltmer att koncentrera oss på det som är väsentligt – vården blir ännu bättre, med mindre byråkrati och mer patient.
- Vi kommer att använda den moderna tekniken i större utsträckning. Resorna kommer att minska, såväl i tjänsten som privat. Många fysiska möten som kräver långa resor kommer att bli digitala. Med detta sagt behövs det också möten IRL, utbytet face to face går inte helt att ersätta.

Låt oss i ett tufft läge försöka fånga framtiden och göra den till något positivt. Den finns en tillvaro efter pandemin, även om den idag kan kännas avlägsen.

Alla Bulle-läsare tillönskas en riktigt skön och varm sommar, med förhoppning om åtminstone en viss tids rekreation och vila efter en stressande corona-vår.

INGE ERIKSSON, Ordförande
Läkemedelskommittén i Västmanland
inge.eriksson@regionvastmanland.se

Aktuella läkemedelsfrågor kopplade till covid-19

Under de senaste månaderna har flera ändringar i föreskrifter vad gäller utlämnande av läkemedel på apotek trätt i kraft, många av dem med anledning av Coronapandemin. Här kommer en kort sammanfattning. Även andra aktuella händelser med läkemedelsanknytning till covid-19 tas med.

Bunkring - skärpta regler för uthämtning

Under mars månad kom signaler från apoteken om en kraftigt ökad efterfrågan på receptbelagda läkemedel. Det var rykten om förestående bristsituation till följd av pandemin som fick oroliga patienter att förse sig med ett "beredskapslager" hemma i sitt medicinskåp. Risken för reell brist ökade i och med detta, vilket föranledde Läkemedelsverket att rekommendera apoteken att motverka hamstring. Detta följdes av ett regeringsbeslut som nu begränsar uttaget av läkemedel till 3 månaders förbrukning – man får hämta nästa 3-månadersförbrukning då det gått minst 2 månader. Detta gäller alla receptförskrivna läkemedel.

I Västmanland visade sig hamstringen som en mycket hög kostnad för förmånläkemedel. Tidigare månader har vi legat på mellan 60 och 65 miljoner per månad, i mars 2020 hamnade vi på närmare 76 miljoner. Troligen kommer det att jämnas ut sig under året, då många redan hämtat ut sina läkemedel.

Klorokin – begränsad förskrivningsrätt

Försäljningen av klorokin ökade kraftigt i mars månad, då vissa pågående studier visat på effekt mot covid-19. Den ökade efterfrågan innebar bristsituationer och risk för att de patienter som sedan tidigare har behandling med klorokin mot kroniska sjukdomar blir utan.

I Västmanland såldes tre gånger så mycket klorokin som normalt under mars månad, i hela riket var ökningen 10-faldig.

Utifrån den mycket bräckliga evidensen och för att reservera läkemedlet till patienter med godkända indikationer beslutade Läkemedelsverket om tillfällig begränsning av förskrivningsrätten gällande klorokin och hydroxiklorokin. Förskrivningsrätten begränsas till dessa specialiteter: reumatologi, hud- och könssjukdomar samt barn- och ungdomsmedicin, för klorokin även infektionsläkare. Föreskriften gäller till och med 31 oktober 2020.

Klorokin-användning vid covid-19 bör enligt Läkemedelsverket endast ske inom ramen för kliniska prövningar.

Samordning kring läkemedelsförsörjning

Läkemedelsverket har fått i uppdrag av regeringen att hämta in underlag från hälso- och sjukvården om läkemedel som är av central betydelse, utifrån det ökade behovet relaterat till covid-19. Läkemedelsverket bedömer sårbarhetsläget tillsammans med övriga aktörer och föreslår åtgärder för att minska risken för bristsituationer.

I ett samarbete mellan regionerna har beslut tagits om gemensam upphandling av viktiga läkemedel. En arbetsgrupp med representation från varje sjukvårdsregion dammsuger marknaden på de mest kritiska läkemedlen och fördelar dem sedan till regionerna utifrån behov. Det läkemedel där risken för brist är allra störst är propofol, som är ett narkosmedel. Det skall i princip reserveras för covid-19-patienter medan man vid operationer får använda andra alternativ.

Veterinärläkemedel

Jordbruksverket och Läkemedelsverket uppmanar veterinärer att bistå sjukvårdens behov av läkemedel under covid-19-utbrottet genom att vara extra eftertänksamma i sin förskrivning. Det vill säga att inte använda viktiga humanläkemedel vid behandling av djur.

Propofol finns även i en beredning för djur (Propovet), som enligt Läkemedelsverket kan bli aktuellt att använda även till människor om en kritisk bristsituation uppstår. Utifrån detta har en rekommendation gått ut till veterinärer om att använda andra läkemedel vid sövning av djur – men även Propovet finns i begränsad mängd.

Nationella läkemedelslistan

Enligt tidigare beslut skulle den nationella läkemedelslistan införas den 1 juni 2020. Med anledning av den rådande pandemin har regeringen lagt en proposition om att skjuta upp införandet till den 1 maj 2021 och att deadline för anslutning till NLL skjuts upp motsvarande, till den 1 maj 2023. SKR bedömer att det ändå blir för kort startsträcka om systemen i alla regioner skall hinna anpassas till NLL.

I samband med införandet av NLL är ambitionen att pappersrecepten skall försvinna. Redan skrivs mer än 99% av recepten elektroniskt, men i framtiden skall detta endast vara en reservrutin till exempel vid systemhaveri. Pappersrecepten kommer att finnas kvar till den 15 april 2021 och innan dess har e-hälsomyndigheten lovat att ta fram en elektronisk förskrivarmodul som skall vara tillgänglig för



alla läkare, som därmed kan förskriva läkemedel även utan direkt koppling till en datajournal. Recepten hamnar därmed direkt i NLL, som har ambitionen att vara heltäckande (tills vidare dock utan att inkludera rekvisitionsläkemedlen).

ACE-hämmare och covid-19

Teoretiska resonemang, baserade på djurstudier har lagts fram som grund för att inte använda ACE-hämmare (ACEI) och angiotensin-2-receptorblockerare (ARB) vid covid-19. Rekommendationen från Läkemedelsverket är att fortsätta behandlingen med dessa läkemedel, inga kliniska bevis finns för att de skulle ha en negativ påverkan på covid-19-infektion.

I läkartidningen nr 17-18 2020 beskrivs kopplingen mellan ACE-2 (angiotensinkonvertas-2) och coronavirus. Författarna instämmer i Läkemedelsverkets rekommendation. "Flera författare har konstaterat att det inte finns någon evidens för att ändra gällande riktlinjer för ARB-/ACEI-behandling under pandemin, och de viktigaste åtgärderna för att begränsa smitta är fortsatt social distans och hygienrutiner".

I ett samarbete mellan regionerna har beslut tagits om gemensam upphandling av viktiga läkemedel.

Carina Westberg

Informationsapotekare
carina.westberg@regionvastmanland.se

Länkar:

[Bunkring](#)
[Klorokin](#)
[Samordning](#)
[Veterinärläkemedel](#)
[Nationella läkemedelslistan](#)
[ACE – Läkemedelsverket](#)
[ACE – Läkartidningen](#)

Covid-19 - finns det någon effektiv behandling eller profylax?

Än så länge har vi knappast lämnat startblocken i kapplöpningen mot fungerande behandling, men det finns utifrån teoretiska grunder många kandidater. Forskningen är intensiv och kunskapen är färskvara. I väntan på säker evidens finns det mycket att göra för infekterade patienter när det gäller understödande behandling som ökar möjligheterna för i synnerhet äldre och patienter i riskgrupper att klara sig genom infektionen. Låt oss snabbt recapitulera några preparat som har varit eller är intressanta i sammanhanget.

I början av pandemin användes **hydroxiklorokin** eller **klorokinfosfat** i så stor utsträckning att Läkemedelsverket såg sig nödsakade att avråda från behandlingen och begränsa förskrivningsrätten. Den teoretiska grunden är, att preparaten inhiberar SARS-CoV-2 in vitro. Det finns svag evidens för att hydroxiklorokin minskar bärarskapet men vad gäller klinisk effekt saknas övertygande evidens, en aktuell stor observationsstudie talar tvärtom för ökad mortalitet. Därtill kommer biverkningsrisken i samband med höga doser, där QTc-förlängning och arytmier är allvarligast. Kombinerar man dessutom med azitromycin, vilket ibland ges vid lungpåverkan, ökar den kardiella risken ytterligare.

Klorokin är däremot fortsatt effektivt vid reumatiska sjukdomar, varvid det används på ett sådant sätt att man minimerar risken för allvarliga biverkningar. Läkemedelsverket siktade nog litet för högt med sina varningstexter och massmedia hakade på, vilket tyvärr har fått reumatiker med välfungerande behandling att ifrågasätta preparatet helt i onödan.

Resultat från en purfärsk stor amerikansk randomiserad studie med det antivirala läkemedlet **remdesivir** har visat förkortad tid till klinisk förbättring och en trend mot minskad dödlighet. EMA har accepterat preparatet för stegvis godkännande på denna indikation, vilket innebär att studieresultat fortlöpande analyseras av bl a det svenska Läkemedelsverket. Detta är sannolikt det idag mest intressanta behandlingsalternativet.

Favipavir har visat snabbare virusclearance och radiologisk förbättring men är inte tillgängligt annat än i studier.

Lopinavir/ritonavir används sedan länge mot HIV och

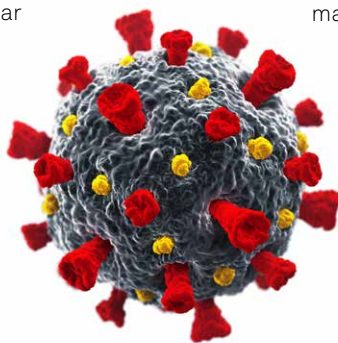
även vid tidigare SARS-epidemi. Det har antiviral effekt mot SARS-CoV2 in vitro. En randomiserad studie kunde inte visa någon klinisk nytta av behandlingen men en trend mot effekt sågs om behandlingen sattes in tidigare än 12 dagar efter symptomdebut.

Det har skrivits en del om en öppen studie i Hong Kong, där man kombinerade lopinavir/ritonavir med **ribavirin** och **beta-interferon**. Tillägget av ribavirin och interferon gav kortare vårdtid och snabbare virusclearance, men här behandlades inte de allvarligast sjuka och studien saknade jämförande placeboarm (alla fick lopinavir och ritonavir). Slutsatser är svåra att dra.

En intressant aspekt är i vilken mån det immunologiska svaret har betydelse för sjukdomens allvarlighetsgrad. Här ser man ibland ett klassiskt makrofagaktiveringssyndrom (MAS) som förklaring till den kraftiga hyperinflammationen, så kallad "cytokinstorm". Därav kom tanken att behandla med immunmodulerande läkemedel. Det pågår många behandlingsstudier i världen med IL1-hämmare (**anakinra** – Kineret), IL6-hämmare (**tocilizumab** – Roactemra) och kortison som syftar till att dämpa den kraftiga inflammation som ses hos många svårt sjuka covid-patienter. Resultat från några av dessa studier väntas i närtid.

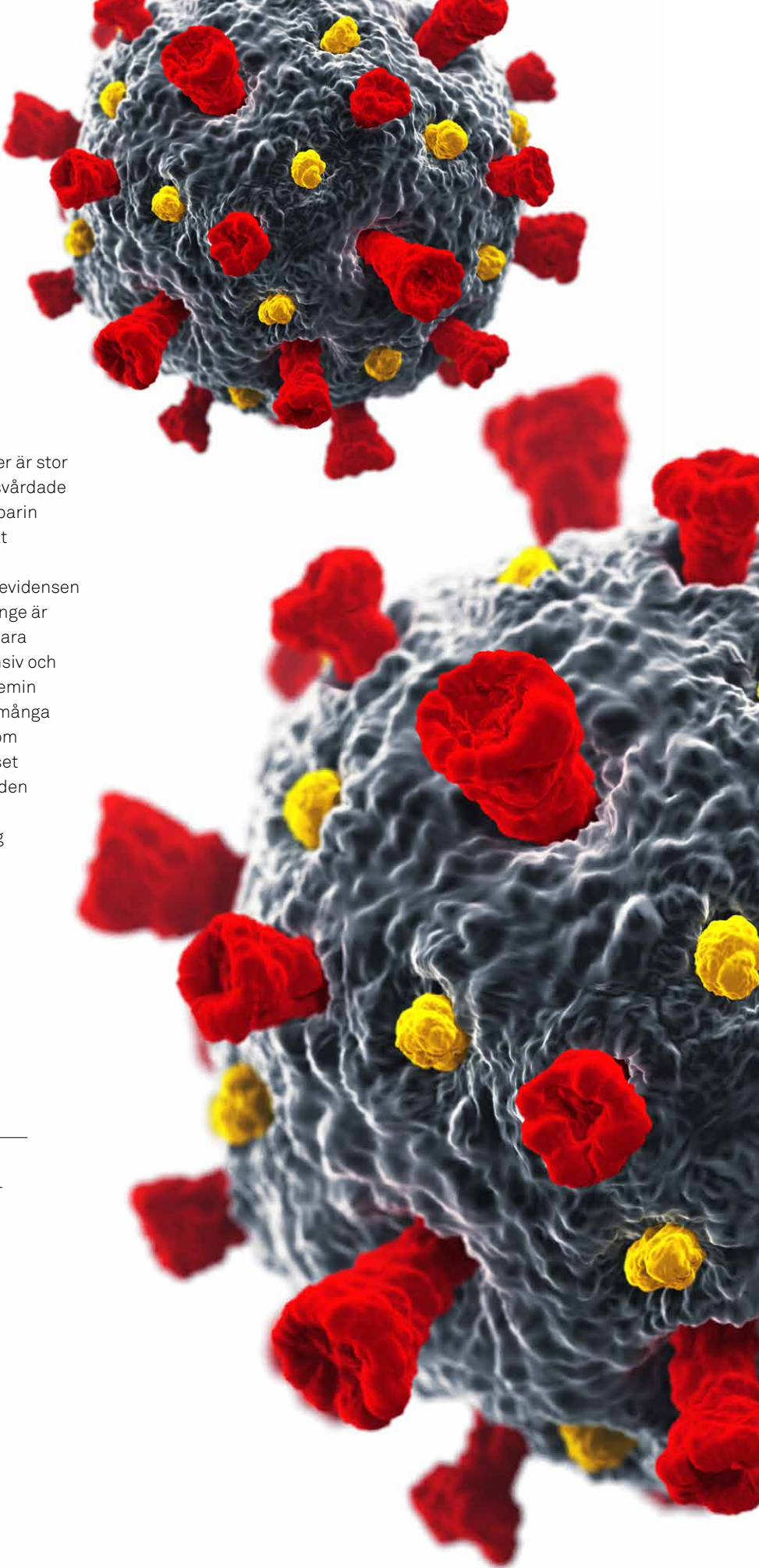
Teoretiskt och i analogi med vissa andra infektionssjukdomar (t ex tetanus) skulle man i akutskedet kunna behandla med **specifika antikroppar**. Eftersom infektionen är ny finns knappast några data på detta. En kontrollerad studie pågår, där man samlar serum från patienter som genomgått infektionen. Detta är ett möjligt framtida komplement till direkt antiviral eller immunmodulerande behandling.

Att SARS-CoV-2 använder sig av ACE2-receptorn för att få tillträde till cellerna har rest frågor om ACE-hämmarnas eventuella påverkan på sjukdomsförloppet. En stor kohortstudie har inte visat någon påverkan av ACE-hämmare och rådet är att inte avbryta sådan behandling. NSAID har också diskuterats men inte heller där finns evidens för negativ effekt även om man i väntan på ännu mer data rekommenderar paracetamol som första linjens antipyretikum och analgetikum vid covid-19.



¹[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext)

²<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>



Risken för tromboemboliska komplikationer är stor (>10% lungemboli hos IVA-patienter). Sjukhusvårdade patienter får därför i regel profylax med dalteparin (Fragmin), som vid utskrivning byts till peroralt antikoagulantium 2 – 4 veckor.

Sammanfattningsvis kan konstateras, att evidensen för antiviral behandling mot covid-19 än så länge är skral, även om det finns flera teoretiskt tänkbara alternativ. Forskningen inom området är intensiv och förhoppningsvis är vi bättre rustade om pandemin skulle ta nya tag kommande vinter. Eftersom många studier sker med redan godkända preparat som på teoretiska grunder borde ha effekt på viruset förkortas utvecklingstiden – det krävs ju inte den omfattande basdokumentation som normalt fordras vid en nyregistrering. Vaccinutveckling torde däremot ta längre tid.

För den som är särskilt intresserad finns det en översikt från Belgien, som uppdateras frekvent:

https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Där finns också mängder med aktuella referenser.

Inge Eriksson

Infektionsspecialist, Ordförande Läkemedelskommittén
inge.eriksson@regionvastmanland.se

Anders Krifors

Specialistläkare Infektionskliniken Västerås
anders.krifors@regionvastmanland.se

Äldre och läkemedel i corona-tiden

Palliation vid covid-19

Expertgrupp *Äldre och läkemedel* har gjort en uppdatering av dokumentet 48281, Vårdplan/Läkemedelsbehandling i livets slut (VILS). Detta efter nya rekommendationer från Socialstyrelsen som i sin tur utgick från Region Stockholms uppdaterade dokument. Denna bakgrund är viktig att beakta eftersom sjukvårdsorganisationens uppbyggnad i en viss region har stor inverkan på hur de lokala behandlingsriktlinjerna ser ut. Region Stockholm utmärker sig nationellt med en decentraliserad geriatrisk kompetens samt en ASIH-verksamhet (avancerad sjukvård i hemmet) som rutinmässigt innefattar många kroniskt sjuka patienter, vilket innebär en lägre tröskel att ordinera vissa "avancerade" läkemedel som annorstädes anses ovanliga i primärvården.

Vi har därför anpassat våra rekommendationer utefter de arbetsförhållanden som finns både i primärvården och i kommunerna i regionen. De flesta andra regioner i Uppsala/Örebro-sjukvårdsregionen har också gjort sina lokala anpassningar.

Det nya dokumentet finns i sin uppdaterade version som en blankett i Cosmic vilket underlättar för dokumentationen. Eftersom den nya listan innebär en hel del nyheter, är det av extra vikt att den ansvarige läkaren fyller i den även om det redan finns en tidigare upprättad lista av den äldre upplagan.

De nya ändringarna innebär en del utmaningar:

- Bristsituation på vissa farmaka, exempelvis midazolam.
- Att läkaren och sjuksköterskan, framför allt utanför sjukhusen, kanske inte känner sig bekväma att ordinera och ge "nya" läkemedel som man tidigare inte har någon vana vid
- Hur man ska prioritera att ordinera eller ge olika läkemedel med samma indikation, exempelvis vid illamående.
- Eventuell tillkomst av nya oväntade biverkningar.

Samtidigt uppnår man sannolikt en del fördelar:

- Ökad känsla av trygghet vid ordination och hantering av de nytillkomna läkemedlen.
- Vissa symtom kan eventuellt svara bättre på de nytillkomna läkemedlen eller läkemedelskombinationerna.

- Även andra patienter (som inte har covid-19) kommer att gynnas av att det finns fler läkemedelsalternativ att ta till vid svåra symtom.
- En del ändringar kommer möjligtvis att permanentas efter att den här krisen är över, förutsatt att erfarenheten både lokalt och nationellt talar för det.

En bra länk med diverse information angående covid-19 hittas på janusinfo.se. Socialstyrelsens har också samlat en hel del information om covid-19, bland annat de palliativa råden.

Demens och covid-19

Personcentrerad vård och adekvat bemötande är, även vid covid-19, fortfarande de viktigaste hörnstenarna vid handläggning av beteendemässiga och psykiska symtom vid demens (BPSD). Att noggrant följa basala hygienrutiner är extra viktigt i arbetet med denna extra utsatta och sköra patientgrupp.

Socialstyrelsen publicerade nyligen ett mycket koncist och relativt grundligt dokument i ämnet, från bakgrundsbeskrivning till förebyggande åtgärder och behandlingsförslag. Återigen är det fokus på icke-farmakologiska åtgärder vid såväl förebyggande som vid behandling av BPSD. Socialstyrelsen kastar också ljus över den legala aspekten i vården av demenssjuka individer. Lagenligt, finns det inte något stöd för tvångs- och begränsningsåtgärder i hälso- och sjukvårdslagen, HSL, eller i socialtjänstlagen, SoL. Läkemedelsbehandling vid BPSD får ett litet utrymme i det nämnda dokumentet – inga direkta nyheter.

För ytterligare information om handläggning och behandling av BPSD, titta gärna i "Äldrehäftet" med tillhörande Bakgrundsdocumentation som finns på regionens hemsida: <https://regionvastmanland.se/lkaldre>

Athir Tarish

Informationsläkare, Läkemedelskommittén
athir.tarish@regionvastmanland.se



Antimalaria (hydroxi- klorokin och klorokinfosfat)

Moderna aspekter på urgamla preparat



Historik

När de spanska conquistadorerna på 1530-talet erövrade Syd- och Mellanamerika lärde de känna att extrakt från kinabarkträdet kunde bota frossa (malaria). Kinabarkträdet växer vilt på Andernas sluttningar, framförallt i det nuvarande Peru. Det tillhör släktet cinchona som sorterar under familjen rubiaceae (mårväxter). Denna kunskap spreds snart till Europa där efterfrågan på kinabark snabbt ökade liksom priset. Kvantitet och kvalitet på de sändningar som kom till den gamla världen var dock mycket växlande.

År 1820 lyckades de franska farmakologerna P.J. Pelletier och J.B. Caventou isolera den aktiva substansen, som de kallade kinin. Därmed skapades möjlighet att kvalitetskontrollera sändningar av kinabark och samtidigt lades grunden för en ny vetenskap, kinologin.

Under 1700- och 1800-talet användes kinabark och kininberedningar inte bara mot malaria utan också som ett

medel mot diverse feber- och värktillstånd. Kinin ansågs också allmänt roburerande och användes i ett flertal olika "stärkande" elixir, t.ex. kinavin. En rest av denna tids synsätt och smakprioriteringar är det naturliga kinin från Cinchona-barken som än idag tillsätts i tonic water.

Från barken isolerades och utvanns ett flertal olika kininderivat med medicinsk verkan inte bara mot malaria utan också med effekt på ett flertal sjukdomstillstånd, där antiarytmiska egenskaper är ett sådant exempel.

Under andra världskriget var västmakternas behov av kinin mot malaria mycket stort. Sålunda har det beräknats att enbart den brittiska krigsmakten behövde ca 1000 ton per år till sina stridande enheter. Tillgången till råvara skars abrupt av när japanerna 1942 ockuperade Java. Amerikanska och brittiska krigsmakten inkallade omgående en grupp forskare med uppgift att syntetisera rent kemiska ersättningsmedel. Gruppen fick i princip obegränsade eko-

nomiska medel och bara ett år senare hade såväl klorokin som primakin framställt. Ett intressant exempel på vad som går att åstadkomma när kreativa forskare tillförsäkras goda ekonomiska förutsättningar. Mepakrin är ett annat kininderivat som fick stor användning som malariaproylax. Det ger ofta gulfärgning av hud och ögonvita, vilket skönliterärt skildrats i flera böcker från denna tid, bland annat av Hemingway.

Antimalariamedel som antireumatika

Som redan nämnts användes ofta kininderivat under 1700- och 1800-talet som etnospecifikt antireumatikum. Antimalariapreparatens moderna historia i reumatologins tjänst kan anses ta sin början 1894 då J.S. Payne publicerar en rapport om de positiva effekterna av kininbehandling vid lupus erythematosus (LE). Han föreskrev kininsulfat i doser om 10-15-30 grains per dag med gott resultat. Enstaka ytterligare rapporter av samma slag följde under 1900-talets början, men tycks inte ha fått någon större spridning.

En landsman till Payne, Francis Page, verkar vara ovetande om dessa publikationer då han 1951 i en fallrapport publicerar sina erfarenheter av mepakrinbehandling. De flesta hade kronisk discoid lupus (DLE), en akut SLE och några DLE och reumatoid artrit (RA). Flertalet förbättrades såväl i hud som leder av 300 mg/dag. Detta gavs tills huden började gulfärgas. Då sänktes dosen till 100 mg/dag. Pages rapport efterföljdes av ett flertal kontrollerade studier där effekt på framförallt ledinflammationen vid RA påvisades. Särskilt gällde detta om klorokin användes. Detta preparat kan också ge pigmentering av hud och slemhinnor, men med annan färgton, som går i skiffer/gråsvart.

Länge användes klorokinofosfat som ett förstahandsmedel vid RA och var näst efter NSAID basen i den "klassiska behandlingspyramiden".

Vid psoriasisartrit skulle preparatet undvikas då rapporter om försämrad hud hos flera patienter förelåg. Biverkningar från ögonen i form av inlagringar i näthinnan med nedsatt färgseende och i värsta fall försämrat visus på grund av "bull's eye", som kunde ses vid ögonspgling, gjorde att regelbundna ögonkontroller föreskrevs. Med denna regim var klorokin en säker behandling i många år, men den bromsade inte den destruktiva RA-sjukdomen på ett effektivt sätt. När det stod klart att metotrexat var effektivare förändrades behandlingstraditionen och antimalariamedlen fick en mera undanskymd plats. Ungefär samtidigt, på 1990-talet, stod det klart att hydroxiklorokin, Plaquenil, var långt mindre ögontoxiskt.

Att antimalariabehandling kunde ha bra effekt vid SLE konstaterades redan 1894. Denna kunskap gick förlorad men levde kvar lokalt i exempelvis Rumänien, där dessa mediciner användes mot SLE redan på 1930-talet. Återupptäckten 1951 ledde till ökad allmän användning vid SLE, dock mest för mildare symtom som artrit, tendinit och hudutslag. Det konstaterades att känsligheten för skov utlöst av solljus minskade om patienten behandlades med antimalariapreparat, samtidigt som å andra sidan läkemedelsorsakade fototoxiska utslag också finns väl dokumenterade. Det blev tidigt tradition att använda hydroxiklorokin vid SLE varför

ögonproblemen aldrig blivit något stort problem vid denna diagnos. Länge beskrevs preparaten som potentiellt foster-skadande, främst avseende utvecklingen av hörseln. Detta har dock med samlad modern evidens kunnat motbevisas och preparaten anses nu helt säkra även under graviditet.

Intressant att notera är att tillsammans med kortison och azatioprin har antimalariamedlen fram till för ett par år sedan varit de enda läkemedlen som har SLE som godkänd indikation! Hydroxiklorokins betydelse i behandlingsarsenalen vid SLE har successivt vuxit de senaste åren. Parallellt med nya kunskaper från en rad kliniska studier så har kunskapen om verkningsmekanismen ökat.

Indikation

Båda substanserna har i tillägg till RA indikation systemisk och diskoid lupus erythematosus (FAS). Hydroxiklorokin har särskilt god effekt mot hud- och muskuloskeletala manifestationer men rekommenderas till alla patienter med SLE, om inte särskilda skäl föreligger, på grund av en rad långsiktiga positiva effekter bland annat på organskada och överlevnad.

Dosering

Med anledning av en gynnsammare biverkningsprofil rekommenderas i första hand hydroxiklorokin framför klorokinofosfat. Startdosen av hydroxiklorokin kan variera mellan 200 mg varannan dag till den vanligaste underhållsdosen som är 200 mg dagligen. Vid särskilt behandlingsresistent kutan lupus kan dosen under en period höjas till 400 mg dagligen.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna utgörs av illamående, exantem och huvudvärk. Neurogen hörselnedsättning, mental påverkan (till exempel mardrömmar och psykos), myopati, arytmier och benmärgspåverkan tillhör de ovanligare biverkningarna.

Risk för retinopati är störst för klorokinofosfat, men finns även för hydroxiklorokin (dock först efter mer än 5 års exposition). Det finns riktlinjer för ögonkontroller utarbetade. Klorokin bör undvikas vid misstanke om psoriasis, samt vid redan känd syn- eller hörselnedsättning. De gastrointestinala biverkningarna kan ibland reduceras genom att ge lägre dos under en period.

Verkningsmekanismer

Hydroxiklorokin ökar pH i lysosomer och minskar därigenom inflammation medierad via Toll-likareceptorer (TLR) 7 och 9 i antigenpresenterande celler. Detta medför att den interferonstimulerande effekten av DNA och RNA innehållande immunkomplex som tas upp av plasmacytoida dendritceller minskas.

Bakgrund/studier

Sedan klorokinbehandling introducerades på 50-talet i syfte att minska hud- och ledengagemang och att vara skovförebyggande har ett flertal studier kunnat belägga denna positiva effekt. I metaanalyser har man kunnat påvisa

effekter även på lång sikt på minskad sjukdomsaktivitet, minskad organskada och förbättrad överlevnad. Dessutom har man i samma studier sett positiva effekter av behandling med hydroxiklorokin på blodfetter (sänker LDL) och risk för trombos. Vid graviditet bör man fortsätta behandling med hydroxiklorokin då risken för försämring i grundsjukdomen annars stiger och för att prognosen för lyckad graviditet ökar. Dessutom finns det data som tyder på att hydroxiklorokin kan skydda mot kongenitalt hjärtblock.

Sammanfattning

Sålunda har en gammal beprövad medicinering utan känd verkningsmekanism fått en klar renässans. Den kliniska erfarenheten har kunnat bekräftas med nya välgjorda studier och samtidigt har spännande aspekter på verkningsmekanismen, som väl anknuter till immunologisk frontlinjeforskning, gjort att ett billigt "gammalt" läkemedel nu glidit fram som standardterapi vid en mångfacetterad reumatisk systemsjukdom. Faktum är att evidensbasen idag är mycket solid för hydroxiklorokin, långt överlägsen den hittills bristande evidens som finns för olika potentiellt intressanta biologiska läkemedel vid SLE.

Att antimalariamedel har fått en sådan negativ massmedial uppmärksamhet under covid-19 pandemin är beklagligt och förtjänar en upprättelse vilket är syftet med denna historiska och nutida framställning.

Milad Rizk

Verksamhetschef,
Överläkare Reumatologkliniken
milad.rizk@regionvastmanland.se

Referenser:

Historia med Ido, Svensk Reumatologisk Förening
Riktlinjer för behandling av systemisk lupus erytematosus (SLE) på uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening
Version 8 2020



I pandemins spår börjar vi tillverka egen handsprit och sterilt vatten

Vem kunde tro att regionen skulle börja göra egen handsprit och "sterilt" vatten – det var helt otippat för några månader sedan.

Ganska tidigt i pandemin började varor ta slut som en konsekvens av hamstring, vi minns alla hur butikshyllor gapade tomma både i dagligvaruhandeln och apoteksbutikerna. Handspriten sinade runt om i Sverige och St Eriks Apotek på Kungsholmen passade då på att sätta ett "marknadspris" (!?) på 499 SEK för 600 ml. På samma apotek kunde man köpa 25 munskydd för 1000 SEK. Bristen på handsprit blev tydlig relativt snabbt och Enheten för Sjukvårdsfarmaci fick uppdraget att undersöka möjligheterna till att tillverka egen sådan. Inte alldeles enkelt skulle det visa sig. Vi kopierade det recept från WHO som cirkulerat i flera medier men vi var ju förstas tvungna att följa aktuell alkohollagstiftning. Vi var inte ensamma i tankarna om egentillverkning – således var det svårt att hitta t.ex. glycerol som mjukgörare. Vi var i kontakt med Absolut i Åhus för att köpa lite sprit – men de kunde bara leverera 20 kubikmeter råsprit åt gången. Lösningen fanns några hundra meter från oss – på patologen. Nu har vi säkrat tillgång till sprit, köpt in kemikalier för denaturering (kräkmedel) och lyckats hitta tomma flaskor med pump som kan återanvändas. Vi har gjort en testproduktion, en enkel kvalitetskontroll och planerar nu att tillverka en batch i veckan för att hålla igång verksamheten och en beredskap. De volymer vi kan tillverka svarar inte alls upp mot förbrukningen men det anses ändå värdefullt för att kunna komplettera vid en bristsituation. Vi har en kapacitet på 200 L/vecka förutsatt att det inte blir råvaruproblem.

En annan situation som uppstått är bristen på vatten. Att vatten kan sina i våra brunnar och vattenmagasin känner vi alla till. Men att sterilt vatten till sjukvården sinner har nog ingen tidigare någonsin upplevt – förrän nu i coronatider. Vi fick för en dryg månad sedan information om att det kunde uppstå en bristsituation på sterilt vatten i påse (ej flaska av någon anledning). Vattnet används bl.a till befuktarna i våra respiratorer och Optiflow för att undvika uttorkning av luftvägarna. Återigen så fann vi lösningen i vårt närområde – närmare bestämt på dialysavdelningen. Dialysen har en





En annan situation som uppstått är bristen på vatten. Att vatten kan sitta i våra brunnar och vattenmagasin känner vi alla till. Men att sterilt vatten till sjukvården har sinat har nog ingen tidigare någonsin upplevt – förrän nu i coronatider.



vattenreningsanläggning som producerar stora mängder "sterilt" vatten. Vattnet blandas med saltkoncentrat och kan vid vissa behandlingar infunderas i stora volymer, med bara några filter mellan maskin och patient. En dialystekniker gjorde snabbt en specialkoppling så att vi på ett säkert och hygieniskt sätt kan tappa vatten på tomma och sterila infusionspåsar. Vi har tagit fram instruktioner om hur fyllningen ska ske. Mikrobiologen har hjälpt oss med kvalitetskontrollen så att vi inte har en mikrobiologisk kontamination som är oacceptabel (enligt Europeiska Farmakopén får vatten för inhalation innehålla ganska stora mängder bakterier – vi har egna och avsevärt striktare krav). Så länge det inte uppstår en brist på de tomma påsarna har vi en kapacitet att vara helt självförsörjande. Det finns flera regioner som antingen har börjat egentillverkning av vatten eller är i startgroparna. Med rådande läge kommer vi, när ni läser detta, redan ha börjat att leverera vatten att användas till respiratorer.

En av förklaringarna till att vi på relativt kort tid kunnat åstadkomma dessa två lösningar är att vi driver Farmaciservice ("sjukhusapoteksfunktionen") i regionens regi istället för på entreprenad. Med korta beslutsvägar och snabbfotade medarbetare som varit beredda att göra någonting helt annat än ordinarie arbetsuppgifter, har vi kunnat bidra till att lösa två akuta bristsituationer som uppstått som en följd av covid-19 pandemin.

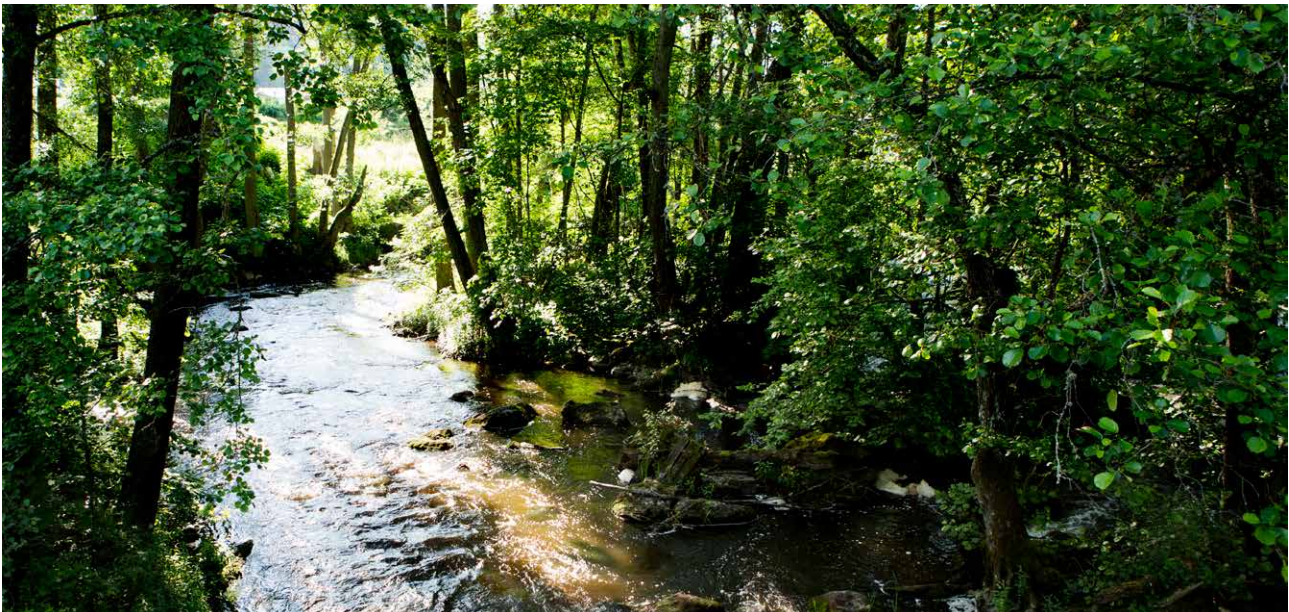
Något vi märkt är att det varit väldigt lätt att samarbeta, och att det funnit en stor vilja att bidra till dessa lösningar. Det gäller alla kollegor runt om i regionerna men kanske främst medarbetarna på IVA, dialysen, klinisk kemi, mikrobiologen och patologen som varit engagerade i våra nya tillverkningsuppdrag.

Ett stort tack till er alla!

Karl-Johan Lindner

Verksamhetschef Enheten för Sjukvårdsfarmaci
karl.johan.lindner@regionvastmanland.se

Uppföljning antibiotika



Under 2019 hade vi i Västmanland en mycket blygsam minskning av antibiotikaförskrivningen. I och med att de flesta andra regioner minskade mer än vi, innebär det att vi hamnade på en fjärde plats när det gäller antibiotikaförskrivning, endast Gotland, Skåne och Värmland har förskrivit mer antibiotika. Till och med i Stockholm förskrivs mindre antibiotika per 1000 invånare och år än i Västmanland.

Under början av 2020, ser vi ändå en viss ljusning. Under perioden jan-mars 2020 har vi i Västmanland minskat med 5 %, jämfört med samma period förra året. I riket totalt ligger minskningen på 4 %. I åldersgruppen 0-6 år minskade förskrivningen mest (-17 %).

Antibiotikaanvändningen stört dyker

Tänk vad ett litet virus kan göra...

Antibiotikaanvändningen i Västmanland har minskat dramatiskt under april. Det är inte något speciellt västmanländskt fenomen utan har skett i hela landet (även om Västmanland nu minskar mer än rikssnittet).

Man kan inte tolka det på annat sätt än att allt engagemang har riktats mot covid-19. Hos patienter med luftvägsinfektioner har covid-19 setts som det stora hotet, provtagning och åtgärder har i första hand riktats mot detta. Många med lindriga eller måttliga symptom på övre luftvägsinfektion har förmodligen inte sökt vård i samma utsträckning som i "normalläge". Bakteriegenes har nu stått i bakgrunden och många patienter har sluppit behandling för infektioner som läkt på naturlig väg.

Det verkar inte orimligt att den "sociala distanseringen" har minskat spridningen av luftvägsinfektioner i stort, inte bara covid-19. Detta gäller mestadels virusinfektioner, men även sådana kan nog ibland råka få antibiotikabehandling.

Både läkare och patienter får ta med sig dessa erfaren-

heter när pandemin har ebbat ut. Låt oss bevara den syn på övre luftvägsinfektioner som avspeglas i april månads statistik, nämligen att de flesta läker av sig själva och att det bara är när man är påtagligt sjuk med bakteriell genes som penicillinet behövs. Trots allt elände vi upplever idag kan pandemin lära oss ett och annat.

Det senaste året har vår Stramaläkare Freya Brodersen besökt vissa av vårdcentralerna i regionen, för att visa läget, och tipsa om olika sätt att kvalitetssäkra antibiotikaförskrivningen. En planering för att införa egna reflekterande möten på vårdcentral har tagits fram. I korthet går det ut på att varje vårdcentral i regionen anmodas hålla ett sådant möte per år, där förskrivarna reflekterar över data från den egna antibiotikaförskrivningen jämfört med kollegornas, vårdcentralen jämfört med andra i regionen, och regionen med riket. Man använder också andra interaktiva hjälpmedel för att aktualisera moderna behandlingsrekommendationer, allt enligt en tydlig mall. Ett exempel på interaktiva hjälpmedel är Antibiotikasmart.se.

Carina Westberg

Information- och Stramaapotekare
carina.westberg@regionvastmanland.se

Inge Eriksson

Ordförande Läkemedelskommittén
inge.eriksson@regionvastmanland.se

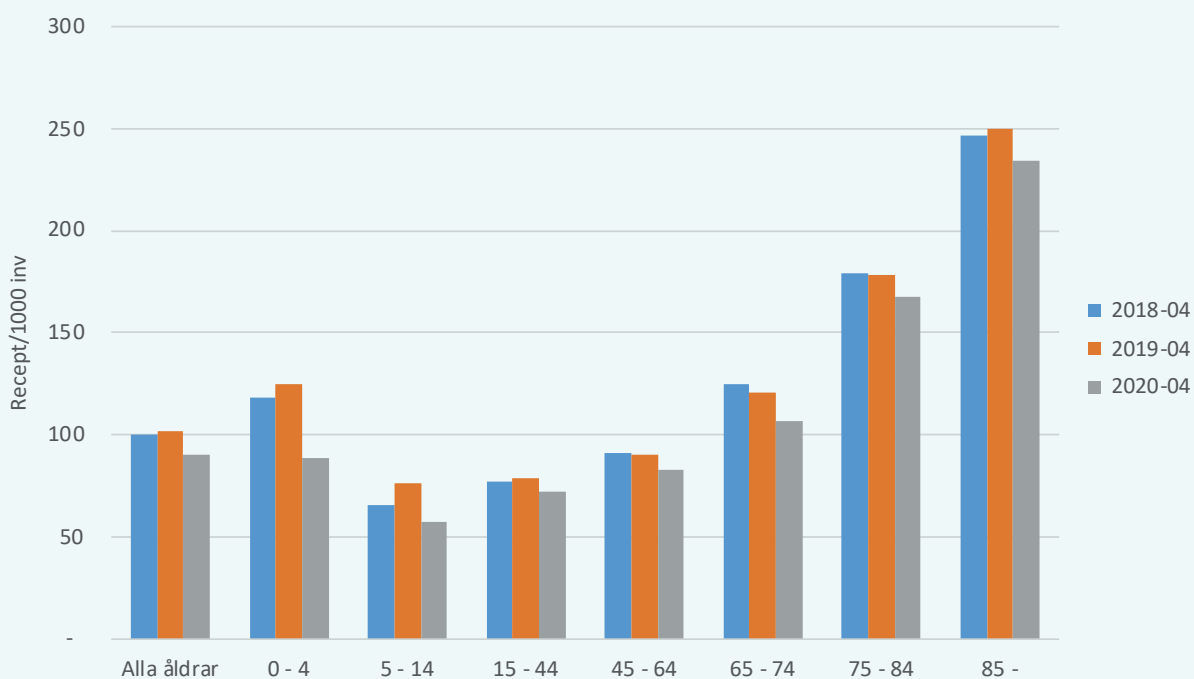
Länkar:

[Antibiotikasmart.se](https://antibiotikasmart.se)

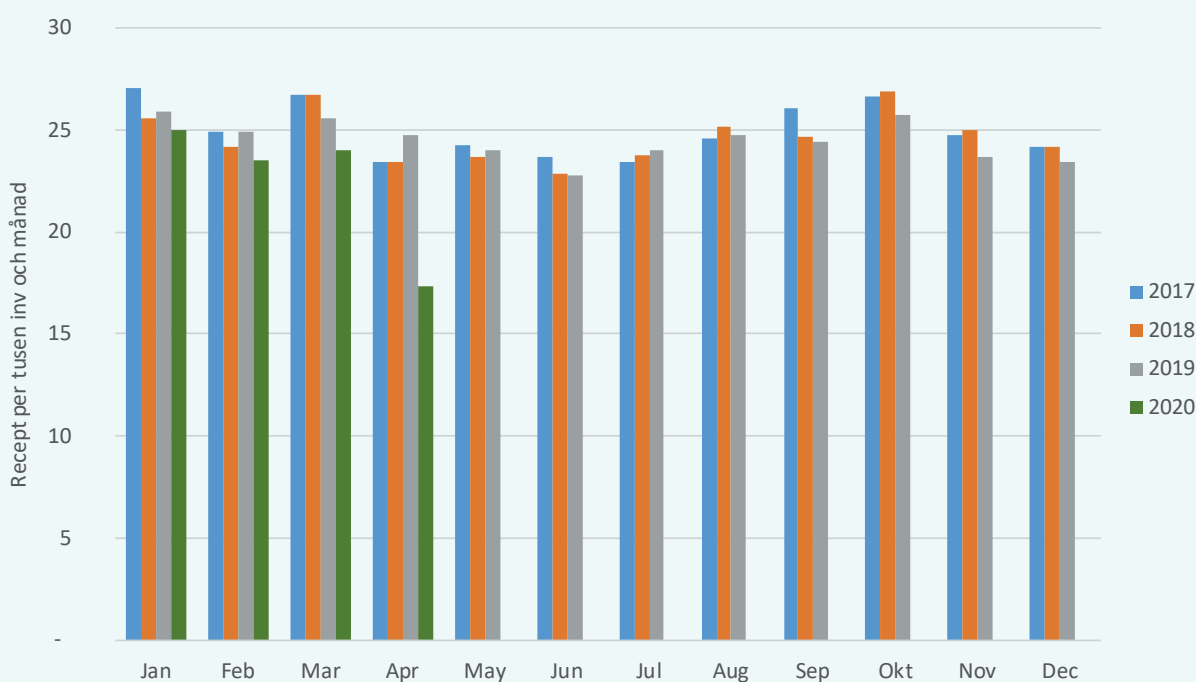
[Sårsmart.se](https://sarsmart.se)

[Strama nationell app](#)

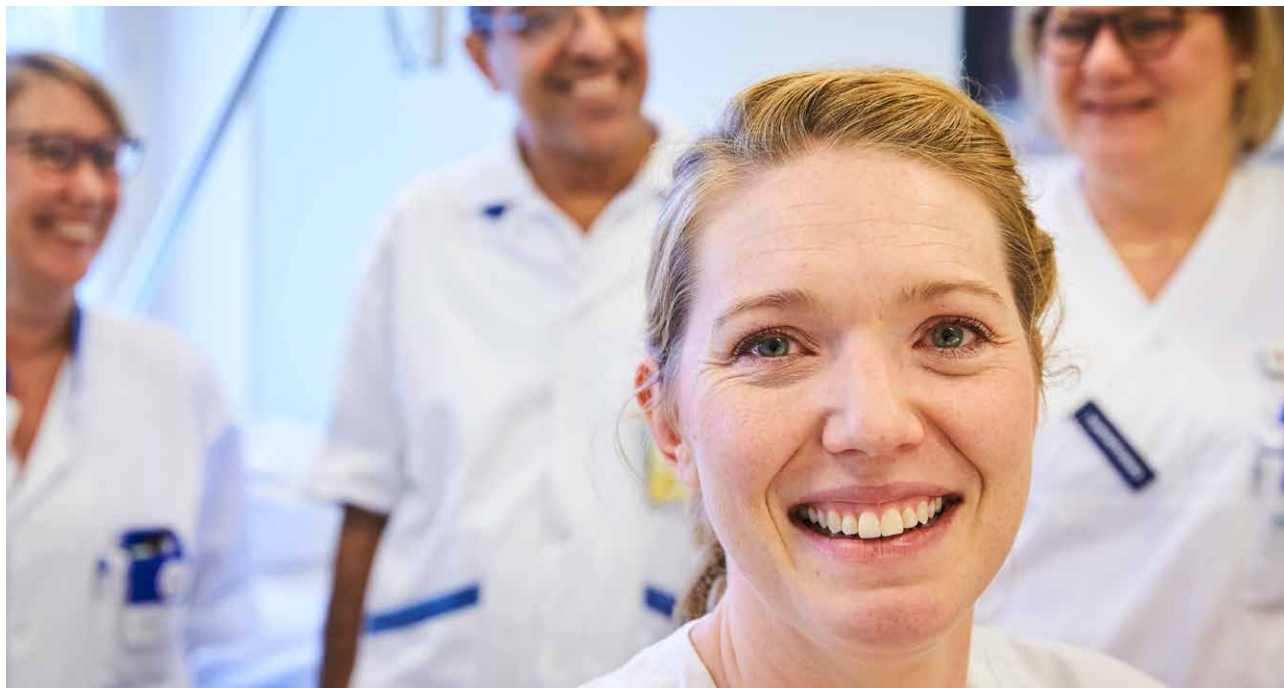
Receptförskrivning antibiotika (J01 exkl metenamin) Västmanland, recept per tusen inv och tertial (jan-apr)



Receptförskrivning antibiotika (J01 exkl metenamin) Västmanland, recept per tusen inv och månad



Iatrogenet beroende



När det gäller förskrivningen av beroendeframkallande läkemedel, ser vi en fortsatt tydlig minskning vilket betyder att man aktivt arbetar med det på många VC och kliniker.

Jämfört med riket i övrigt minskar vi mest när det gäller opioider och bensodiazepinbesläktade medel (zopiklon, zolpidem) både i år och sedan arbetet med iatrogenet beroende startades 2017.

Vad det gäller bensodiazepinerna (- 33% sedan 2017) är det flera andra regioner som också startat ett arbete med beroendeframkallande läkemedel. Många har samma minskning procentuellt som Västmanland i år. Anmärkningsvärt är att Västerbotten som redan ligger lägst, har minskat mest procentuellt den senaste 12-månadersperioden (-16% mot -11% för Västmanland och fem andra regioner). Det ger ju en vägledning om att det går att minska förskrivningen betydligt mer från nuvarande nivå i vår region.

Informationsläkarna Maria Brygg och Mats Rothman hann besöka ett fåtal VC i år innan covid-19 satte stopp. Planeringen var att besöka de vårdcentraler som fortsatt har en hög förskrivning, för att starta diskussioner kring hur man kan tänka sig att minska användningen av dessa preparat, utifrån vårdcentralens egen statistik över förskrivning. Det arbetet kan nu förhoppningsvis fortsätta i höst istället.

Läkemedelskommittén har även via vår informationsläkare Mats Rothman hjälpt till med att utbilda i region Kalmar respektive region Kronoberg som vill använda vårt arbete som bas för att starta eget förändringsarbete. Ytterligare utbildningar planeras i höst. Fler regioner har fått kopiera våra instruktioner samt ta efter våra lösningar i Cosmic.

Akut smärta är opioidkrävande först när paracetamol och NSAID använts i kombination och bedömts otillräckligt i adekvat dosering. För opioidkrävande smärta av akut eller postoperativ karaktär så är 3-5 dagars behandling med max 15 dagars behandling basrekommendationen i instruktionen. Använd kortverkande morfin enligt basläkemedelslistan. Ett tips är att man kan ordinera för t.ex. 3 dagar och ange på receptet att apoteket behåller och destruerar det som inte behövs. Vid kronisk smärta är långvarig användning av opioider fortsatt utan evidensstöd och en olämplig terapiform.

Kom ihåg att inte använda kodeinpreparat, de är borttagna från basläkemedelslistan sedan fyra år.

Carina Westberg

Information- och Stramaapotekare
carina.westberg@regionvastmanland.se

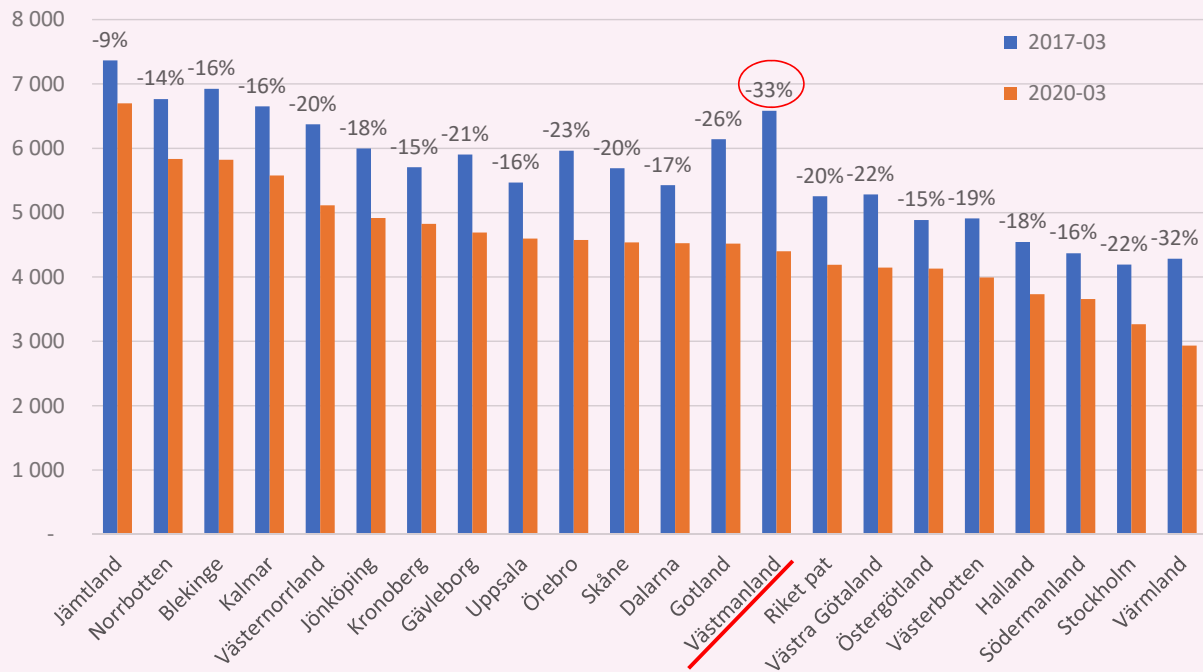
Mats Rothman

Informationsläkare och verksamhetschef Smärtrehab
mats.rothman@regionvastmanland.se

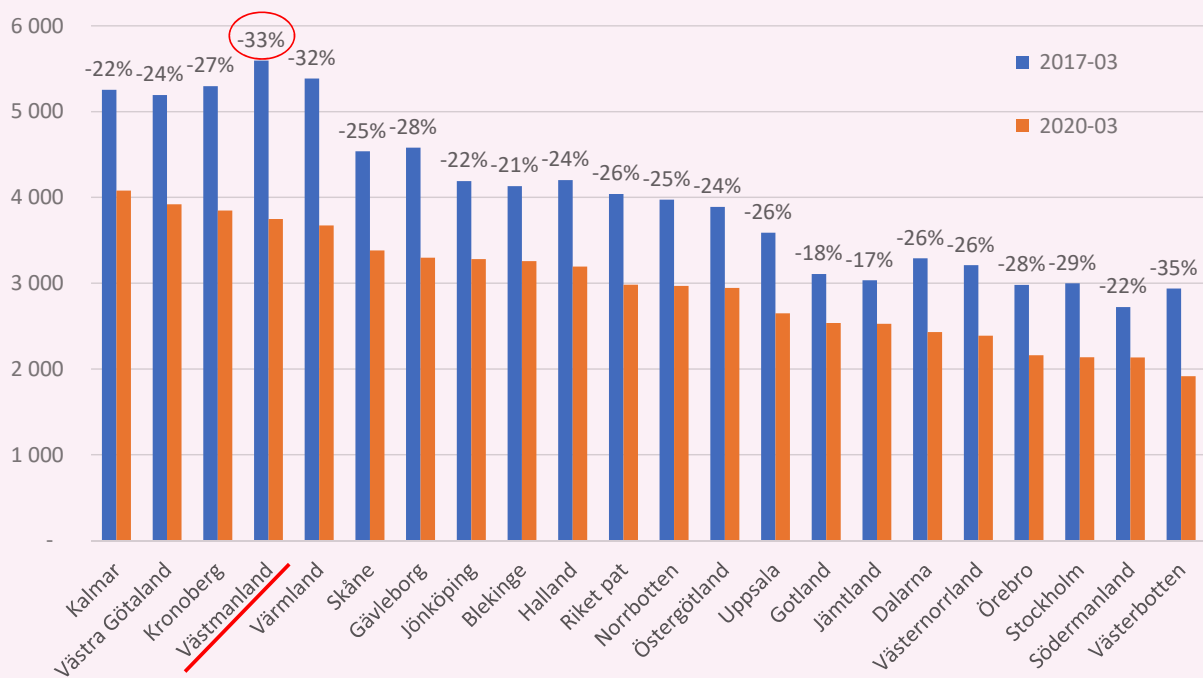
Länkar:

[Instruktion Ledningssystemet via webbsidan](#)
[Beroendeframkallande läkemedel](#)

Receptförskrivning Opioider - N02A, DDD per tusen invånare, rullande 12 månader



Receptförskrivning bensodiazepiner - N05BA, N05CD, DDD per tusen inv, rullande 12 månader



Tandvårdens läkemedel 2020-2021

”Tandvårdens läkemedel” är en rekommendationsbok avseende läkemedel inom tandvården framtagen genom ett samarbete mellan nitton av landets regioner. I Västmanland har vi valt att enbart publicera den på nätet, se länk nedan.

Denna bok har till syfte att fungera som stöd och hjälp i behandlingssituationen. Det som skrivs är inte heltäckande inom alla områden utan önskar man djupare information får man gå vidare till andra källor. I boken ges förslag på ytterligare informationskanaler.

Första delen av boken innehåller terapispecifika rekommendationer avseende behandlingsalternativ och läkemedelsval. Därefter kommer en uppslagsdel med mera övergripande frågor av allmänt intresse. Sist i boken finns ett avsnitt med gällande regler och författningar.

Nyheter och stycken som vi i år vill framhålla är:

- Generellt i boken används nu ordet fluorid.
- Kapitlet om parodontologi är uppdaterat med ny klassificering och nomenklatur.

- Kapitel smärta betonar att morfin är det preparat vi ska använda vid svår smärta. Kodein är inte rekommenderat alls och har helt tagits bort från boken.
- Tänk på att barn och äldre har annorlunda läkemedelsomsättning än friska vuxna. Det finns separata kapitel som handlar om detta.
- Glöm inte att rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket. Tandvården är generellt dålig på detta.
- Var restriktiv med antibiotika, vilket inte nog kan poängteras. Även en engångsdos förändrar normalfloran under lång tid.
- Juli 2020 kommer en ny receptförfattning som ersätter HSLF-FS 2016:34, vilken hänvisas till i boken.

Länkar:

[Tandvårdens läkemedel 2020-2021](#)





Mellansvenskt läkemedelsforum

I februari i år genomfördes vår årliga utbildningssatsning för läkare i hela Uppsala-Örebroregionen. Det hela utspelades i Örebro, med nytt rekord med avseende på deltagare, över 700 st. Via länken nedan kan du se program och presentationer.

Vi hade tur som hann genomföra forum innan coronapandemin slog till. Vi siktar på att läget är under kontroll i februari nästa år och planerar för att genomföra forum som vanligt då. Det blir premiär för Gävle som konferensort och vi ses där den 3 – 4 februari 2021 – reservera redan nu dagarna i kalendern.

Programmet är inte spikat i detalj men blir som vanligt brett och praktiskt. Ämnen som finns med är bland annat hjärta-kärl, psykiatri, infektion och läkemedelsbehandling av äldre.

Länkar:

[Presentationer Mellansvenskt
Läkemedelsforum 2020](#)

Hänt sen sist

TLV

TLVs rapport om besparingspotential

På regeringens uppdrag har TLV utrett möjligheterna till besparingar på läkemedelsnotan. Slutsatsen blir, att det finns mellan 400 och 800 miljoner att spara i ett 2 – 4-årsperspektiv. En viktig förutsättning är att regionerna engagerar sig i samverkan med myndigheten. Viktigaste instrumenten enligt TLV är omprövningar och trepartsöverläggningar med sidoöverenskommelser. SKR uppmanas att stärka organisationen för detta arbete och regeringen att se över statsbidraget (underförstått att 60 /40-regeln som ger staten 40% av besparingarna tas bort). I fjol fick regionerna tillbaka nästan två miljarder tack vare sidoöverenskommelser.

Läkemedelsverket

Begränsningar för utlämning av läkemedel på recept

Regeringen har fattat beslut om begränsning av den mängd läkemedel som ett öppenvårdsapotek får lämna ut, efter hemställan från Läkemedelsverket. Begränsningen gäller alla läkemedel som förskrivs på recept. Mängden läkemedel som får lämnas ut vid ett tillfälle får motsvara det beräknade behovet för upp till 90 dagar.

Tillfällig återkallelse av Esmya under tiden som EMA granskar risk för leverskada

EMA:s säkerhetskommitté PRAC rekommenderar att kvinnor slutar att ta läkemedlet Esmya (ulipristalacetat) under tiden som en säkerhetsgranskning pågår. Inga nya patienter ska påbörja behandling med läkemedlet som tillfälligt återkallas i hela EU. Esmya används för att behandla måttliga till svåra symtom av myom.

Förskrivning av opioider har inte ökat visar rapport från Läkemedelsverket

Förskrivningen av opioider har inte ökat mellan 2006-2018 visar en rapport från

Läkemedelsverket. Men under dessa siffror döljer sig en del omvälvningar. Dextropropoxifen har försvunnit eftersom det avregistrerats. Tramadol och Citodon har minskat men användningen av oxikodon har 10-faldigats.

Adalat avregistreras

1 oktober avregistreras Adalat tabl 10 mg. Kan inte annan kalciumflödeshämmare användas finns möjlighet att ansöka om licens för läkemedel godkänt i annat land. Den parallellimporterade 20-mg-tabletten finns i nuläget kvar men är inte delbar.

Ny behandlingsrekommendation vid osteoporos

Läkemedelsverket har tillsammans med nationella experter tagit fram en ny rekommendation för läkemedelsbehandling för att förhindra benskörhetsfrakturer. Den ersätter den tidigare behandlingsrekommendationen från 2007.

EMA rekommenderar indragning av alla läkemedel innehållande ranitidin

Samtliga beredningsformer av ranitidin förutom injektionsvätskan har sedan några månader tillbaka varit indragna, på uppdrag av läkemedelsverket i Sverige. Orsaken är förekomst av låga nivåer av en förorening som kallas N-nitrosodimetylamid (NDMA). Det misstänks att NDMA eventuellt kan vara en nedbrytningsprodukt från ranitidin. Nu när EMA är färdig med sin granskning kommer även injektionsvätskan att dras in.

2 juni 2020 ändrad lag om läkemedelsförmåner

Nytt: Utbyte in i förmånen

Lagändringen innebär att läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånen kan bytas till ett likvärdigt utbytbar läkemedel som ingår i läkemedelsförmånen. Förhoppningsvis leder det till att färre läkemedel på företagens egen begäran tas ur förmånen

Nytt: Förmånsrutan

På den nya receptblanketten (även elektronisk) som kommer i samband med NLL nästa år kommer det att finnas två rutor. Man skall där bekräfta

- att patienten är förmånsberättigad
- att läkemedlet skall expedieras med förmån

Under en övergångsperiod till maj 2021 finns bara en förmånsruta. Den avser då om patienten är förmånsberättigad (vilken han eller hon är i nästan alla fall, se länk). Vid begränsad subvention behöver man då skriva i doseringstexten om patienten inte skall ha förmån. Står det inget där kommer apoteken att tolka det som att förmån gäller för läkemedlet. Från maj 2021 behöver båda rutorna kryssas i. Förhoppningsvis är rutan om patientens förmånsstatus redan ikryssad i journalsystemet.

Läkemedelskommitténs lunchseminarier

Hösten 2020

23/9

29/10

1/12

Som vanligt håller vi till i samlingssalen Ing 29, kl 12.00-13.00. Läkemedelskommittén bjuder på lätt lunch och kaffe. Inbjudan skickas ut någon vecka i förväg.

Du kan också anmäla dig via e-post:

lakemedelskommitten@regionvastmanland.se