



Behandlings bladet

Nytt från Norrbottens läkemedelskommitté – NLK
NR 1, MARS 2019, ÅRGÅNG 22



Innehåll

- 2 Ordföranden har ordet**
- 2 Standardjournal**
- 3 Direktuthopp till Pascal**
- 4 Loperamid används i missbrukssyfte**
- 6 Nyttä vs risk med fluorokinoloner**
- 8 Checklista för förbättrad läkemedelsanvändning hos äldre**

Ordföranden har ordet

Denna gång vill jag börja med att skicka ut en förfrågan tillsammans med en uppmaning till er läkare som är intresserade av läkemedelsfrågor och vill delta i läkemedelskommitténs arbete. Tveka inte att höra av dig till mig ifall du är intresserad eller vill veta mer. Det går även bra att tipsa om en kollega som ni tror kan vara intresserad.

■ På de Norrländska läkemedelsdagarna, utbildningsdagar som genomfördes den 5-6-februari i år i Umeå, slogs nytt rekord när det gäller antal deltagare! För er som inte kunde delta vid utbildningsdagarna så finns möjligheten att ta del av huvudföreläsningarna i efterhand via en inspelning som gjordes under dessa dagar. Föreläsningarna spelades in i ett enda svep, men med hjälp av innehållsförteckningen kan ni hitta den tidpunkt i filmen då den föreläsning som ni vill titta närmare på börjar. Inspelningarna finns tillgängliga på www.larandelandsting.se. Inloggning krävs för att kunna ta del av filmerna. Instruktion för hur man skaffar denna inloggning finns på den aktuella hemsidan.

När det gäller användning av fluorokinoloner så har den Europeiska läkemedelsmyndigheten granskat långvariga biverkningar av dessa preparat. Biverkningarna, som bland annat kan påverka muskler, leder och nervsystem, kan vara både långvariga (upp till månader eller år), invalidiserande eller potentiellt irreversibla. När man tittar på receptförskrivning av fluorkinoloner till patienter från Norrbotten så har antalet DDD/TIN (dygnsdoser per tusen invånare) minskat lite 2018 jämfört med 2017. Under hösten kommer ett direkt hopp från VAS till Pascal att införas vid förskrivning av recept till dospatienter. Det innebär att man inte längre får frågan OM man för en dospatient vill gå över till Pascal för att förskriva läkemedel utan det sker ett direktkast till Pascal. Fördelen med detta är att dospatientens alla läkemedel förskrivs i Pascal.

En annan nyhet är att Socialstyrelsen har tagit fram en diagnostisk checklista för förbättrad läkemedelsanvändning hos äldre. Denna checklista är tänkt att användas för att hitta orsaken till ibland annorlunda eller oklara symtom som kan ses hos äldre patienter. Utgångspunkt för checklisten är ett

antal symtom från symtomskattningsskalan PHASE-20 och den diagnostiska checklisten kan med fördel användas tillsammans med PHASE-20.

När man tänker på loperamidinnehållande läkemedel mot diarré så tänker nog många att de är ganska harmlösa preparat och detta må vara sant när man använder läkemedlet i rekommenderade doser. I höga doser kan det dock leda till beroende samt även medföra påtagliga risker för hjärtpåverkan med potentiellt dödlig utgång.

Slutligen vill jag passa på att önska er en härlig vår, även om den för närvarande känns ganska långt borta. I skrivande stund snöar det frenetiskt utanför fönstret, men det faktum att det för varje dag blir märkbart ljusare gör att ett hopp om en kommande vår lever.

Linda Grahn



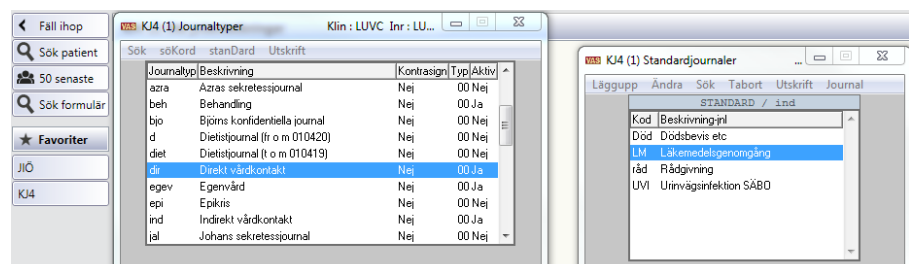
Standardjournal

Att skapa en Standardjournal innebär att man kopplar en färdig journalmall, där man lagt in sökord med färdig text, till en viss journaltyp. När man plockar in en Standardjournal kan man sedan redigera i texten om detta behövs. Standardjournalen kan användas av alla som jobbar på kliniken.

■ Standardjournal är en funktion i VAS som funnits i ganska många år. Journalen läggs upp i formuläret KJ4 av person med behörighet som VAS-administratör. För den som skriver kortare anteckningar själv är det en användbar funktion. Till exempel är det då lätt att dokumentera läkemedelsgenomgången på ett korrekt sätt. Se exempel i bilderna.

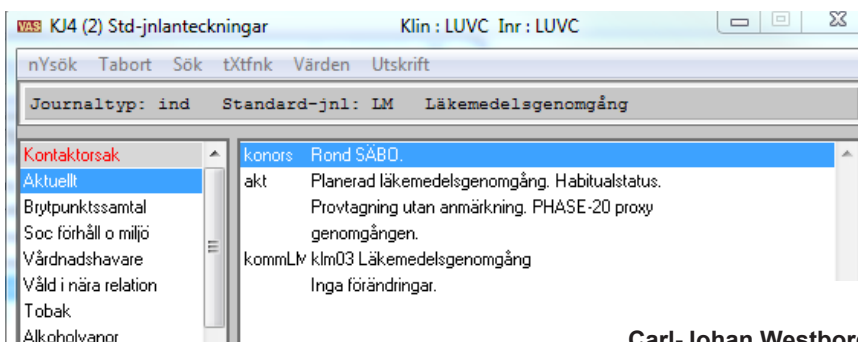
Skapa Standardjournal för egna enheten

1. Öppna formuläret KJ4
2. Markera den journaltyp som standardjournalen ska kopplas till
3. Välj "standard"
4. Välj "Lägg upp"
5. Ange "Kod" (kortnamn på Standardjournalen) och en längre beskrivning
6. Välj "Journal"
7. Välj de sökord som önskas i anteckningen och skriv in din text
8. Spara med F2 och avsluta med att kryssa ner formuläret i högra hörnet



Hämta hem Standardjournal

Ange kortnamnet på Standardjournalen i journalhuvudet under "Std/Kopia" eller tryck "CTRL + G" för att få upp en vallista över de Standardjournaler som är kopplade till den journaltyp du valt.



Carl-Johan Westborg
Distriktsläkare Luleå

Direktuthopp till Pascal

Från och med början av hösten kommer ett direktuthopp från VAS till Pascal automatiskt att ske vid förskrivning av recept till dospatienter. I dagsläget får man frågan om man vill gå vidare till Pascal när man väljer menyval `Ord_med_rec` i LM. Framöver kommer denna fråga inte att ställas, utan ett direktuthopp till Pascal sker istället. Fördelen med detta är att dospatientens alla läkemedel förskrivs i Pascal, och att det därmed finns en enda läkemedelslista som är den korrekta.

■ I dagsläget kan man välja att förskriva recept utanför Pascal (i LM) trots att patienten är dospatient, vilket medför vissa patientsäkerhetsrisker. En konsekvens av att förskriva recept i LM till dospatienter blir att det skapas dubletter i LM för ordinationen, dels ett e-recept (som därmed läses in till Pascal från receptregistret) och dels ett dosrecept. En annan konsekvens är att läkemedlet inte blir dosdispenserat, utan måste beställas separat som helförpackning för att patienten ska få läkemedlet. Dessa

ordinationer syns i Pascal markerat med "kanelbulle" (se bild). Oklarheter kan uppstå om vilka ordinationer som gäller, om recept förskrivs både i Pascal och i LM.

Replikering från Pascal till VAS sker även fortsättningsvis så att patientens läkemedel fortsätter att vara synliga både i LM och Pascal, men recept kommer endast kunna förskrivas i Pascal. Notera att det alltid är viktigt att vara inloggad i VAS med SITHS-kort. Om man inte är inloggad med SITHS-kort kan systemet inte automatiskt

uppdatera läkemedelslistan och se om det finns några nya ordinationsändringar utförda och det finns risk att listan inte är aktuell. När direktuthopp till Pascal införs kommer det att krävas att man är inloggad i VAS med SITHS-kort.

Evelina Bernberg,
Läkemedelskommittén
Imke Hällgren, Sjuksköterska
IT-Läkemedelsgruppen

☰ <input type="checkbox"/> Amimox	500 mg	Filmdragerad tablett	1 tablett 3 gånger dagligen i 7 dagar. Antibiotika.
-----------------------------------	--------	----------------------	---



Loperamid används i missbrukssyfte



Fråga till läkemedelsinformationscentralen, Karolic:
Missbruk av loperamid: beroendepotential, allvarliga biverkningar, utsättning?

Intag av loperamid (Imodium, Dimor med flera) i höga doser kan leda till beroende och medför påtagliga risker för hjärtpåverkan (framförallt arytm) med potentiellt dödlig utgång. Samtidigt intag av substanser som påverkar metaboliseringen av loperamid kan öka risken för toxicitet och hjärtbiverkningar. Det finns några rapporter om metadon som behandling för att genomföra nedtrappning/utsättning av loperamid.

■ Loperamid är en syntetisk opioid som används som ett anti diarrémedel. Loperamid binder till opioidreceptorn i tarmväggen

och hämmar därmed frisättningen av acetylkolin och prostaglandiner. Därigenom minskar den propulsiva peristaltiken och passagetiden i tarmen förlängs, vilket ökar återupptaget av vatten och elektrolyter [1]. Vid intag i terapeutiska dygnsdoser, som inte bör överskrida 16 mg (åtta kapslar), saknar loperamid effekter på centrala nervsystemet. I högre doser däremot passerar läkemedlet blod-hjärnbarriären och ger euforiska effekter [2]. P-glykoproteintransportörerna (Pgp) i blod-hjärnbarriären anses förhindra passage av loperamid till hjärnceller. Det har föreslagits att loperamids CNS-effekter beror på att transportkapaciteten av Pgp-effluxtransportörerna överskrids vid

höga koncentrationer av läkemedlet [3].

Höga doser av loperamid används i missbrukssammanhang för att uppnå en känsla av eufori samt i försök att självbehandla symptom på opioidabstinens [2–5]. Missbruk och beroende av loperamid rapporteras allt oftare [6] och har uppmärksammats av den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, som har utfärdat en varning om allvarliga hjärtbiverkningar och dödsfall vid loperamidöverdosering [7]. Även den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté, PRAC, har publicerat en ny lydelse för produktinformationen för att uppmärksamma allvarliga hjärtbiverkningar vid höga doser

av loperamid till följd av missbruk och felaktig användning [8].

Överdoser av loperamid kan leda till påtaglig QT- eller QRS-förlängning, synkope sekundärt till EKG-förändringar, ventrikulära arytmier inklusive Torsades de Pointes, och hjärtstillestånd [1,4,7,9]. Mekanismen tycks vara depolariseringsstörningar på grund av hämning av natrium- och kaliumkanaler i hjärtmuskelcellerna [3]. Patienter med loperamidmissbruk och QT-förlängning kan ha symtom som illamående, kräkningar, bukobehag, andfåddhet och underbensödem [9]. Doser på 70 till 1 600 mg per dag, 4 till 100 gånger högre än de rekommenderade, har särskilt uppmärksamats att kunna leda till allvarliga hjärtbiverkningar [7]. Även vanliga symtom på opioidöverdosering förekommer vid höga doser [4].

Fram till 2015 hade FDA fått 48 rapporter om allvarliga hjärtproblem i samband med användning av loperamid, varav 31 ledde till sjukhusinläggning och tio patienter avled [7]. Förutom FDA-rapporter finns flera fallserier som beskriver dödsfall i samband med höga doser av loperamid [6]. Allvarliga biverkningar och dödsfall på grund av överdos av loperamid befaras vara kraftigt underrapporterade. Mortaliteten uppskattas till 3–21% hos sjukhusinlagda symtomatiska patienter med loperamidmissbruk [9].

Loperamid transporteras av Pgp och metaboliseras till inaktiva metaboliter av enzymerna i CYP450-systemet (CYP3A4 och CYP2C8) [1]. Risken för allvarliga hjärtproblem kan öka vid samtidig medicinering med substanser som hämmar metaboliserande enzymer och därigenom ökar loperamidkoncentration, eller substanser som hämmar Pgp och ökar passagen genom blod-hjärnbarriären [12, 6–7].

Fallrapporter

Det finns få rapporter om behandling av loperamidberoende [2,6,10]. En fallrapport beskriver en 26-årig man som tog cirka 320 mg loperamid dagligen i flera månader. Utsättning av loperamid krävde metadonbehandling och gradvis nedtrappning av loperamid [10].

En annan fallrapport beskriver en 26-årig man som över en period på 18 månader ökade loperamiddosen från 200 till 800 mg/dag. Hans försök att avsluta missbruket misslyckades på grund av svåra utsättningssymtom som svettningar, oro, tremor, kräkningar, diarré, gäspningar och rinnande ögon. Patienten blev inlagd för nedtrappning, men skrev ut sig själv redan efter en dag. Patienten inkom akut fyra dagar senare med hjärtstillestånd och avled. Den misstänkta dödsorsaken var en överdos av loperamid i suicidsyfte [2].

Publicerat 2019-03-04, Janusinfo

Ytterligare en fallrapport handlar om en 38-årig kvinna som missbrukade loperamid i tio månader och på grund av toleransutveckling ökade sitt intag till upp till 144 stycken/dag (motsvarande 288 mg dagligen) [6]. Hennes symtom associerade med loperamidmissbruk bestod av paroxysmal takyarytmi, dysfori, kräkningar, förstoppning, yrsel, sömnsvårigheter och minskad aptit. Vid undersökning noterades ångest, bukkramper, rastlöshet, mydriasis, hjärtfrekvens 100 slag/min, men ingen hypertension. Patienten fick 20 mg metadon i nedtrappning 5 mg/dag, och tolererade utsättning av loperamid väl utan behov av medicinering med klonidin eller underhållsbehandling med metadon.

Halveringstiden för loperamid är cirka 11 timmar vid intag i terapeutiska doser [1]. Vid högre doser kan halveringstiden vara betydligt längre, upp till 41 timmar har rapporterats vid intag av 16 mg [3,7].

Karolinska läkemedelsinformationscentralen,
Karolic, inom Stockholms läns landsting.
Frågan ställdes den 24 maj 2018.
Druglinenummer 24932.

**Rosenthal Aizman K
Lindh J**

Källor

1. Läkemedelsverket. Produktinformation Imodium (hämtad 2018-05-23)
2. MacDonald R, Heiner J, Villarreal J, Strote J. Loperamide dependence and abuse. *BMJ case reports*. 2015;2015
3. Akel T, Bekheit S. Loperamide cardiotoxicity: "A Brief Review". *Annals of noninvasive electrocardiology*. 2018;23(2):e12505
4. Wu PE, Juurlink DN. Clinical Review: Loperamide Toxicity. *Annals of emergency medicine*. 2017;70(2):245-252
5. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. Abuse of Prescription Drugs in the Context of Novel Psychoactive Substances (NPS): A Systematic Review. *Brain sciences*. 2018;8(4)
6. Leo RJ, Ghazi MA, Jaziri KS. Methadone Management of Withdrawal Associated With Loperamide-related Opioid Use Disorder. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(5):402-404
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA warns about serious heart problems with high doses of the antidiarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse (2016). (cited 2018-05-23)
8. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Loperamide – Serious cardiac events with high doses of loperamide from abuse and misuse European Medicines Agency (EMA). (cited 2018-05-23)
9. Idris A, Mihora DC, Kaye K. Loperamide abuse cardiotoxicity. Should loperamide still be an over the counter medication? *The American journal of emergency medicine*. 2018;36(9):1716.e1711-1716.e1713
10. Hill MA, Greason FC. Loperamide dependence. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(12):450. (Abstract)



Nytta vs risk med fluorokinoloner

En rationell användning av fluorokinoloner är önskvärd för att minimera resistensutvecklingen. Fluorokinoloner kan dessutom ge invalidiserande, långvariga (upp till månader eller år) och potentiellt irreversibla biverkningar i framförallt muskler, senor, leder och nervsystem. Biverkningarna har betydelse för nytta-risk-balansen framförallt vid behandling av mindre allvarliga infektioner. Europeiska läkemedelsmyndighetens granskning av långvarigheten hos dessa biverkningar har resulterat i en rekommendation om begränsad användning av fluorokinolonerna. Det är således viktigt både för den enskilda patienten och för samhället att undvika överanvändning av dessa preparat.

■ Till följd av rapporter om långvariga, allvarliga och invalidiserande biverkningar efter behandling med kinoloner och fluorokinoloner inledde europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för ett par år sedan en granskning för att utvärdera hur långvariga biverkningarna är. Dessa allvarliga biverkningar har visserligen varit kända sedan tidigare, men det har inte tidigare värderats hur länge biverkningarna kvarstår. Biverkningarna innefattar tendinit, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångstörning, neuropatier med parestesi, depression, trötthet, minnesförlust, sömnstörningar samt nedsatt hörsel, syn, smak och luktförmåga. Endast inhalerade läkemedel och läkemedel som ges systemiskt har ingått i granskningen, vilket innebär att

läkemedel som appliceras direkt på huden, i ögonen eller öronen inte berörs.

Granskningen mynnade i oktober 2018 ut i rekommendationer från EMAs säkerhetskommitté PRAC om begränsning i användning av denna antibiotikagrupp, då biverkningarna är mer allvarliga och varaktiga än vad som tidigare varit känt. Rekommendationerna stöds av EMAs kommitté för humanläkemedel, CHMP. CHMPs ställningstagande har gått vidare till europeiska kommissionen för ett legalt bindande beslut omfattande hela EU.

Kinoloner och fluorokinoloner

Kinoloner och fluorokinoloner är en klass av bredspektrumantibiotika som är aktiva mot både grampositiva och gramnegativa

bakterier. Inga kinoloner finns godkända i Sverige. De fluorokinoloner som ingick i granskningen och är godkända i Sverige är ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin och norfloxacin. Fluorokinolonerna har en viktig plats vid behandling av många allvarliga infektioner, inte minst vid resistens mot andra antibiotika. Det förekommer dock en slentrianmässig och orationell användning vid infektioner som kan behandlas med mindre resistensdrivande och biverkningsbelastade antibiotika, till exempel vid akut cystit.

Rekommendation om begränsning

Begränsningen av fluorokinoloner innebär att de inte bör användas vid

- infektioner som kan bli bättre utan behandling eller som inte är allvarliga, till exempel halsinfektioner
- behandling av icke-bakteriella infektioner, till exempel kronisk prostatit
- behandling av mild eller måttligt allvarlig infektion, förutom när de vanligtvis rekommenderade antibakteriella läkemedlen inte kan användas

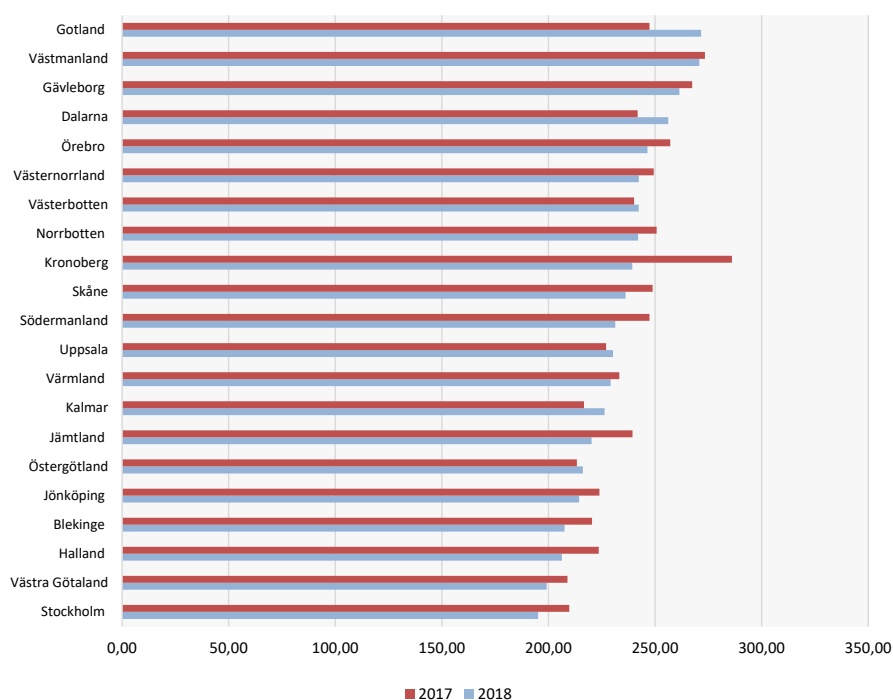
Undvik fluorokinoloner hos patienter som tidigare har fått allvarliga biverkningar av denna grupp av antibiotika. Användningen bör vara extra försiktig hos äldre patienter, patienter med njursjukdom samt organtransplanterade patienter, eftersom dessa patienter har högre risk för att drabbas av senskadorna.

Av samma anledning bör fluorokinoloner undvikas hos patienter som behandlas med systemiska kortikosteroider. Avbryt behandlingen med fluorokinolon redan vid första tecken på sensmärta eller inflammation.

PRAC rekommenderar även tydligare information från hälso- och sjukvården. Patienter bör rådås att avsluta behandlingen och kontakta sin läkare vid symtom på neuropati, som till exempel smärta, brännande känsla, stickningar, domningar eller svaghet, för att undvika att biverkningarna eventuellt blir irreversibla.

För information om de begränsningar i indikationer som införts hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

Fluorokinoloner, J01MA, DDD/TIN



Diagrammet visar antal DDD/TIN (definierade dagliga dygnsdoser/tusen invånare) av fluorokinoloner förskrivna och uthämtade till patienter i respektive region.

Framöver kommer nyttan och riskerna med fluorokinoloner att övervakas kontinuerligt. EMA kommer också att studera förändringar i förskrivning.

Utöver den utredning som PRAC har gjort angående risker med behandling med kinoloner och fluorokinoloner, har flera observationsstudier också visat på att fluorokinoloner skulle kunna vara associerade med en ökad risk för aortaaneurysm

eller aortadissektion. Denna risk tas inte upp i PRACs utredning. Vid förskrivning av fluorokinoloner till patienter med riskfaktorer för eller befintligt aortaaneurysm, bör man särskilt beakta denna observerade riskökning.

Jennie Jonsson Lundström
Läkemedelskommittén

Källor

1. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Press release 16/11/2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone>
2. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e010077
3. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1839
4. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2017;130(12):1449. Epub 2017 Jul 21.
5. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;360:k678. Epub 2018 Mar 8.
6. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, Chang SS. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(12):1369.

Checklista för förbättrad läkemedelsanvändning hos äldre

Socialstyrelsen har tagit fram en diagnostisk checklista som ska underlätta för läkare, sjuksköterskor, apotekare och annan vårdpersonal att hitta orsaken till symtom hos äldre. Listan kan också göra det enklare att identifiera läkemedelsbiverkningar.

■ Jämfört med yngre patienter får äldre patienter ofta mer diffusa eller annorlunda symtom vid sjukdom, vilket kan leda till under- eller feldiagnostik. Inte sällan ordinerar läkemedelsbehandling utan att man har klagat orsaken till symtomen och därmed

behandlas symtomen istället för orsaken till symtomen. Det kan röra sig om symtom som till exempel yrsel, trötthet, sömnsvårigheter och dålig aptit.

På uppdrag av regeringen har Socialstyrelsen tagit fram en diagnostisk checklista för en mer ändamålsenlig läkemedelsanvändning hos äldre. Utgångspunkt för checklistan är 15 symtom ur symptomskattningsinstrumentet PHASE-20 som används inom äldrevården. Checklistan kopplar symtomen till möjliga läkemedelsbiverkningar samt vissa sjukdomar och tillstånd som ofta förbises i diagnostiken hos

äldre. Det poängteras att listan inte utgör en komplett förteckning över alla tänkbara orsaker till symtomen, utan istället är tänkt att fungera som en påminnelse om orsaker som ofta förbises.

Målgrupp är framförallt läkare, men även sjuksköterskor, apotekare och övrig vård- och omsorgspersonal kan ha nytta av checklistan.

Jennie Jonsson Lundström
Läkemedelskommittén

Exempel ur *Diagnostisk checklista för förbättrad läkemedelsanvändning hos äldre, bilaga 2*, där läkemedel kan vara den direkta eller indirekta orsaken till symtomen.

Symtom	Direkta orsaker	Indirekta orsaker	Läkemedel, urval
Orolig/ängestfylld	Läkemedel		<ul style="list-style-type: none"> • Opioider (N02A) • Antiepileptika (N03) • Medel vid parkinsonism, dopaminerga (N04B) • Antipsykotiska läkemedel (N05A exkl. N05AN) • Sömnmedel och lugnande medel (N05C) • Antidepressiva medel (N06A) • Kolinesterashämmare (N06DA) • Adrenergika inhalationer (R03A)
Andfädd	Läkemedel		<ul style="list-style-type: none"> • Beta-receptorblockerande medel (C07) • ACE-hämmare (C09A, C09B) • Opioider (N02A) • Acetylsalicylsyra och derivat (B01AC06, N02BA)
	Hjärtsvikt	Läkemedel	<ul style="list-style-type: none"> • Kalciumantagonister, med direkt hjärtselektiv effekt (C08D) • NSAID (M01A exkl. M01AX05) • Brustabletter av olika slag
	Anemi	Läkemedel	<ul style="list-style-type: none"> • Antikoagulantia (B01) • Salicylsyra och derivat (N02BA) • NSAID (M01A exkl. M01AX05)

Källa: Socialstyrelsen 2018

Vill du informera i Behandlingsbladet? Kontakta oss på linda.grahn@norrboten.se



Behandlingsbladet ges ut av Norrbottens läkemedelskommitté. Redaktionen tar tacksamt emot material (helst via e-post). Vi förbehåller oss rätten att förkorta och redigera.

Ansvarig utgivare: Linda Grahn, linda.grahn@norrboten.se.

