



Behandlings bladet

Nytt från Norrbottens läkemedelskommitté – NLK
NR 4, DECEMBER 2021, ÅRGÅNG 24

Innehåll

- 2 Ordföranden har ordet**
- 3 Vilka patienter ska behandlas med PCSK9-hämmare?**
- 3 Förskriv alltid läkemedlen via VAS**
- 6 Utlämning av diabetestekniska hjälpmedel**
- 8 Rökning kan påverka doseringen av vissa läkemedel**
- 10 Om riskskattning och riskvärdering av kardiovaskulära sjukdomar i primärvården**
- 13 NOAK vid övervikt**
- 14 Inte riskfritt med sedativa antihistaminer**
- 16 Rätt TNF-hämmare = mest pang för pengarna**

Ordföranden har ordet

■ Innan pandemin påbörjades ett projekt för att försöka få till en smidigare hantering av diabetestekniska hjälpmedel. Tanken är att det ska bli enklare, både för patient och vård, att hämta respektive lämna ut dessa hjälpmedel samt finnas bättre möjligheter än vad det gör idag att följa upp användningen. Pandemin gjorde dock att detta projekt fick sättas på vänt. Enligt uppgift ska projektet nu återupptas, men innan vi har en ny logistiklösning på plats finns det några viktiga delar vi redan nu kan förbättra. LAG Diabetes har tagit fram en rekommendation i syfte att förbättra hanteringen medan vi väntar på den nya lösningen. Många av de lite nyare diabetestekniska hjälpmedlen är mycket kostsamma och för att inte riskera att behöva kassera produkter i onödan och således slänga pengarna i sjön är det viktigt att dessa hanteras i enlighet med rekommendationen.

Ett område där vi redan nu har en förbättrad uppföljningsmöjlighet är vid behandling med TNF-alfahämmare. Tidigare fanns sekretessbelagda avtal vilket gjorde det svårt att veta exakt vad de olika TNF-alfahämmarna verkligen kostade. Numera, från och med oktober i år, är avtalen borta och de faktiska priserna finns publicerade. Via en webbapplikation kan man nu följa kostnadsutvecklingen för den egna regionen och se hur den förändras beroende på val av preparat. Man kan exempelvis följa regionernas användning av olika TNF-hämmare och besparingspotentialen om det billigaste alternativet skulle ha använts. Man kan också se hur många patienter som står på behandling i olika regioner utifrån läkemedel och sjukdomsdiagnos. Eftersom TNF-alfahämmare är biologiska läkemedel är de inte utbytbara på apotek utan det blir upp till förskrivaren att välja ett kostnadseffektivt alternativ. Priserna kan skilja avsevärt mellan olika alternativ där biosimilarer oftast har ett betydligt lägre

pris än originalpreparaten. Kloka val kan här göra att vi får möjlighet att behandla fler patienter utan onödiga extrakostnader.

Ett annat område med kostsamma läkemedel är de sk PCSK9-hämmarna, Repatha och Praluent. Denna läkemedelsgrupp har en högre användning (kostnad/1000 invånare) i Norrbotten i jämförelse med övriga tre norra regioner, där det kan finnas olika förklaringar till varför det ser ut så. Preparaten har en begränsad subvention, vilket innebär att de endast subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3 mmol/l eller högre. De subventioneras även för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre.

Vi har denna gång lånat in en artikel från Janusinfo rörande riskskattning och riskvärdering av kardiovaskulära sjukdomar i primärvården. Den tar bland annat upp och belyser att riskbegreppet är svårt att intuitivt förstå samt att det är visat att människor fattar helt olika beslut beroende på hur risken presenteras, även om risken i grunden är exakt lika.

När vi är inne på risker så kan det konstateras att risken, vid användning av sedativa antihistaminer, inte bör underskattas. Även om dessa läkemedel inte har en beroendeframkallande effekt så har de flera biverkningar, såsom sänkt kramptröskel, antikolinerga effekter och QT-förlängning, vilka är viktiga att ha med i beaktande vid användning. De klassas av Socialstyrelsen som olämpliga för äldre. Se separat artikel för mer information om hur förskrivningen av dessa läkemedel ser ut i Norrbotten.

När ett läkemedel tas fram är fokus att ge doseringshänvisningar som passar för de flesta tilltänkta patienter, men vad händer med de patienter som inte passar in i den mallen? När det gäller NOAK så är det fortfarande mycket som är oklart vid behandling av patienter med övervikt. Det finns tydliga rekommendationer för hur NOAK ska doseras till patienter med låg kroppsvikt men tyvärr är dosering till överviktiga patienter inte lika välstuderat. Det säkraste alternativet i det sammanhanget är warfarin följt av apixaban eller rivaroxaban ifall warfarin inte är lämpligt, men evidensen är än så länge låg inom detta område.

Att rökning kan ställa till det när det gäller dosering av vissa läkemedel är sedan tidigare känt, men så länge antal rökta cigaretter är konstant så kan man ofta ställa in dosen. Problem uppstår däremot om patienten slutar röka eller återupptar rökningen efter ett uppehåll. Rökning kan ställa till det vad gäller läkemedelskoncentrationer i kroppen framför allt genom att göra att vissa läkemedel eliminerar snabbare ur kroppen. Den inducerande effekten på vissa enzymer ses vid cigarettökning, men inte vid användning av nikotinersättningsmedel.

Slutligen vill jag påminna er alla om att passa på att anmäla er till Norrländska läkemedelsdagarna i februari nästa år. Utbildningsdagarna sträcker sig över tre på varandra följande eftermiddagar, den 1-3 februari. Föreläsningarna kommer att vara kunna ses via en länk så se till att ni har en länk om det är någon föreläsning ni är intresserade av att ta del av.

**GOD JUL OCH
GOTT NYTT ÅR!**
Linda Grahn



Vilka patienter ska behandlas med PCSK9-hämmare?

PCSK9-hämmarna Repatha och Praluent sänker lipider effektivt, men är dyra läkemedel. Det är viktigt att rätt patienter behandlas med dessa läkemedel och det är viktigt att subventionsbegränsningarna följs. I Norrbotten har vi en betydligt högre användning av dessa preparat än Region Västerbotten, Västernorrland, Jämtland/Härjedalen och riksnittet.

■ NT-rådets rekommendation är att PCSK9-hämmare kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde i enlighet med begränsningen i TLV:s förmånsbeslut. Vidare säger NT-rådet att behandlingen med PCSK9-hämmare ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin. TLV:s förmånsbeslut innebär att PCSK9-hämmare endast subventioneras till patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre. PCSK9-hämmare subventioneras även till patienter med familjär hyperkolesterolemi, se FASS för detaljer kring detta.

Budskapet är tydligt: PCSK9-hämmare ska endast förskrivas av angivna specialister och

endast till patienter med ett LDL-värde över 2,5 mmol/l trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib. Det är viktigt att utnyttja statinernas fulla potential innan andra alternativa behandlingar övervägs. Hos patienter som upplever biverkningar är det viktigt att strukturerat utvärdera behandlingen inklusive att prova utsättning och återinsättning med upptrappning, innan statinen sätts ut helt. Man kan också prova statin med annan metabolism för att få bukt med eventuella biverkningar.

Det nya målvärdet på LDL <1,4 mmol/l innebär inte att PCSK9-hämmare per automatik ska sättas in på patienter som inte når målet, även om de har mycket hög hjärt-kärlrisk. En patient som på maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib når ett LDL-värde på t ex 2,1 mmol/l ska alltså inte behandlas med

PCSK9-hämmare, eftersom subventionen då inte gäller. Våra myndigheter är tydliga, och vi ska inte använda läkemedlen på annat sätt än angivet. Detta innebär att vi hos vissa patienter helt enkelt inte har verktygen för att nå målen. Väsentligt att komma ihåg är att det är viktigare att statin ges än att målvärde för LDL uppnås. Att generellt pressa LDL-värdet till mycket låga nivåer innebär en begränsad nytta för patienten.

Evelina Bernberg
Läkemedelskommittén

Referenser

- [Repatha - FASS Vårdpersonal](#)
- [Praluent - FASS Vårdpersonal](#)
- [NT-rådets rekommendation: Praluent \(alirokumab\) och Repatha \(evolokumab\) för behandling av hyperkolesterolemi \(janusinfo.se\)](#)
- [PCSK9-hämmare – ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde - Janusinfo.se](#)

Förskriv alltid läkemedlen via VAS

Du som arbetar i Region Norrbotten har journalsystemet VAS och ska alltid ordinaera via LM-modulen när du förskriver läkemedel på recept.

■ Idag finns många alternativa elektroniska vägar för få till ett elektroniskt recept utanför VAS. Man kan använda den så kallade Förskrivningskollen på E-hälsomyndighetens hemsida eller andra kommersiella förskrivningsappar, men detta innebär brister i journalföringen och helhetssynen. För att undvika patientsäkerhetsrisker rekommenderas att förskriva via VAS i första hand, även vid fritidsförskrivning, istället för att använda dessa appar.

Enda gången dessa appar kan användas är om det är en förskrivare som vid fritidsförskrivning inte har tillgång till VAS. Då kan fritidsförskrivning via dessa appar bli aktuellt, men tänk på att journalföra enligt gällande författningar.

”Undvik patientsäkerhetsrisker och förskriv alltid i VAS.”

Notera att om du förskriver via Förskrivningskollen eller någon av apparna kommer inte dessa ordinationer att synas i VAS.

Förskrivningskollen innehåller, från och med i år, alla förskrivningar och läkemedelsuthämtningar som görs oavsett var i Sverige detta sker. Därför är det bra att, med patientens samtycke, gå in där om man som förskrivare vill ha en helhetsbild över en patients läkemedelsordinationer.

Möjligheten att använda pappersrecept är begränsad till en nödåtgärd om exempelvis VAS skulle ligga nere. Därför bör alla verksamheter ha tillgång till en mindre mängd pappersrecept.

Anders Bergström
Läkemedelsstrateg, Region Norrbotten



De fyra nordliga läkemedelskommittéerna inbjuder till

Norrländska läkemedelsdagarna 2022

De fyra nordliga läkemedelskommittéerna anordnar norrländska läkemedelsdagarna för artonde året i rad. Föredragen ska försöka besvara kritiska frågor av praktiskt värde för vården med den evidensbaserade kunskap vi har just nu. Hur handlar vi rent praktiskt? Detta med hänsyn till resurser ute på "fältet" och andra både hårda och mjuka faktorer som en läkare ute i praktisk vård måste ta hänsyn till.

Målgrupp: Läkare, sjuksköterskor och farmaceuter.

Tid: 1, 2 och 3 februari 2022 kl. 13.00-16.30

Plats: Digitalt. Länk skickas till dig som anmält dig.

Deltagaravgift: ingen deltagaravgift detta år.

Anmälan: <https://esmaker.net/nx2/s.aspx?id=d5101ed33587>

Anmäl

senast: 24 januari 2022

Eventuella frågor hänvisas till anmalan.lakemedelskommitten@rvn.se

Arrangörer:



Bertil Ekstedt,
informationsläkare
Läkemedelskommittén,
Region Västerbotten



Bo Sundqvist,
ordf. Läkemedels-
kommittén i
Västerbotten



Kristina Seling,
ordf. Läkemedels-
kommittén, Region
Jämtland Härjedalen



Linda Grahn,
ordf. Läkemedels-
kommittén, Region
Norrbotten



Maria Lindström,
ordf. Läkemedels-
kommittén, Region
Västernorrland

Program

Dag 1 – tisdag 1 februari

- 13.00 Erfarenheter från läkemedelsgenomgångar – apotekaren tipsar**
Anna Berglin, apotekare, Region Västernorrland
Emma Wedin, apotekare, Region Jämtland Härjedalen
Evelina Bernberg, apotekare, Region Norrbotten
Jeanette Jonsson, apotekare, Region Västerbotten
- 14.15 Fallpropar vid antibiotikabehandling**
Maria Furberg, MD, PhD. Specialist i allmänmedicin och infektionssjukdomar
 Överläkare vid Infektionskliniken, NUS, Utredare vid Läkemedelsverket, LiA
- 15.30 IBS och förstoppning**
Pontus Karling, överläkare i medicinsk gastroenterologi, Region Västerbotten

Dag 2 – onsdag 2 februari

- 13.00 Långtidseffekter efter Covid-19**
Judith Bruchfeld, överläkare, Karolinska institutet
Malin Nygren Bonnier, fysioterapeut, Karolinska institutet
Marcus Ståhlberg, kardiolog, Karolinska institutet
Michael Runold, lungläkare, Karolinska institutet
- 14.15 Pris på läkemedel**
Anders Bergström, läkemedelsstrateg, Region Norrbotten
Anna Söderlind, apotekare, Region Västernorrland
Douglas Lundin, chefsekonom, tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
- 15.30 Olycklig i paradiset**
Christian Rück, psykiater, professor i psykiatri och forskningsgruppsledare,
 Karolinska Institutet

Dag 3 – torsdag 3 februari

- 13.00 Osteoporos, frakturkedja i Västernorrland och modern behandling**
Eva Oskarsson, överläkare, rehabiliteringskliniken, Sundsvall
Maria Bohman, mottagningssköterska och frakturkoordinator, Osteoporos-
 mottagningen Region Västernorrland
- 14.15 Lewy body sjukdom**
Elisabet Londos, överläkare, professor, region Skåne
- 15.30 Läkemedel och miljö**
Mer information kommer



Utlämning av diabetestekniska hjälpmedel

Många patienter med typ 1-diabetes använder idag avancerade tekniska hjälpmedel som t ex sensorer till subkutana blodglukosmätare (Libre) och pumptillbehör. Dessa lämnas ofta ut av hälsocentraler. För att kunna hämta ut dessa hjälpmedel ska patienten ha med sig hjälpmedelskort där förskrivare anger vilka hjälpmedel personen kan hämta samt hur mycket av respektive produkt som kan hämtas ut.

■ För att en patient ska få möjlighet att hämta ut hjälpmedel krävs att de kan visa upp ett giltigt hjälpmedelskort. Utan ett hjälpmedelskort ska inga hjälpmedel lämnas ut från hälsocentraler eller kliniker. Att patienter inte behöver visa upp något

hjälpmedelskort utan istället bara kan peka på vad de vill hämta ut är således inte ett alternativ.

Hjälpmedelskortet ska vara tydligt avseende vilken/vilka produkter det avser och hur mycket av respektive produkt som får hämtas ut. När det gäller produkter med ett bäst-före-datum, exempelvis sensorer för blodglukosmätning, så är det extra viktigt att patienten inte hämtar ut mer än vad som kommer att behövas. Det förekommer dock att patienter lämnar tillbaka sensorer där bäst-före-datum passerat. Då återstår tyvärr bara att kassera dessa och det är mycket pengar som kastas bort helt i onödan. Se rekommendationer nedan gällande rimlig förbrukning av olika diabetestekniska hjälpmedel.

Vidare förekommer det att exempelvis sensorer för blodglukosmätning lossnar i förväg eller inte fungerar som det är tänkt. Tanken är då att patienten ska reklamera produkten. Detta gäller både Libre och Dexcom. Det finns givetvis många patienter som är noggranna och följer dessa rekommendationer, men långt ifrån alla. Trots att patienten får information om detta vid besök i vården, så glöms det bort, eller anses för besvärligt. Det är lättare att hämta nya på hälsocentralen.

En annan viktig aspekt är även att kunna följa upp behandlingen för att se att hjälpmedlen används på rätt sätt. Om en produkt inte används som är det avsett bör produkten inte fortsätta att förskrivas till patienten på hjälpmedelskort. T ex om en patient med

För att få bättre ordning på utlämnandet av hjälpmedel så ska vårdpersonal:

- 1) Aldrig lämna ut hjälpmedel utan hjälpmedelskort.
- 2) Informera den som hämtar ut diabetestekniska hjälpmedel att nästa utlämning tidigast kan ske åå-mm-dd (tidigast 2,5 månader efter utlämningstillfället).
- 3) Lägga in information om all utlämning i förskrivningsmodulen
- 4) Påminna patienten om att vid behov reklamera produkten. Skicka gärna med en lapp vid varje utlämning med telefonnummer till företaget.

Freestyle Libre sensorer har 14 dagars garanti (byts var 14:e dag). Dexcom har 10 dagars garanti (byts var 10:e dag), medan sändare har 3 månaders garanti. Båda dessa kan behöva reklameras. Dexcom tas från två olika företag varför det nedan finns angivet två olika telefonnummer. Om sensorn lossnar i förtid, slutar fungera eller visar helt fel så SKA man reklamera till företaget.

Telefonnummer Libre: 020-190 11 11

Telefonnummer Dexcom från Infucare: 08-601 24 40

Dexcom från Rubin (endast i komb. med Tandempump): 040-15 54 80

sensor skannar för sällan för att det ska gå att följa upp behandlingen som det är tänkt så är det bättre att byta till ett annat hjälpmedel, traditionella blodglukosstickor, där det inte krävs att patienten skannar ett visst antal gånger. Ska patienten ges möjlighet att använda mycket kostsamma hjälpmedel så måste vården även kunna ställa ett motkrav att patienten använder dem som det är tänkt. Om patienten inte behöver nya hjälpmedelskort utan kan hämta ut produkterna i alla fall så blir vården aldrig uppmärksam på eventuella problem i användningen.

En annan viktig del handlar om dokumentation. Vid varje uttag ska det dokumenteras i förskrivningsmodulen vad samt hur mycket som lämnats ut till patienten.

Om vården och patienterna inte följer dessa riktlinjer blir det en onödig kostnad för regionen (och för varje ställe som

lämnar ut, eftersom utlämningsstället står för kostnaden).

Normal förbrukning diabeteshjälpmedel

Nedan ges en vägledning kring vad som kan klassas som en normal förbrukning och således vilka volymer som kan vara rimligt för en patient att hämta varje år:

- Libresensorer ca 26 st/år (6 st var tredje månad +2)
- Dexcom G6: 12-14 förpackningar sensorer och 4 st sändare/år (3+1 var tredje månad + någon extra)
- Omnipod: förbrukningen varierar beroende på dygns mängd insulin. Vanligast 1 förpackning a 10 st/månad dvs minimum 12 förpackningar per år. I vissa fall med höga insulindoser behövs uppåt 15-18 förpackningar per år.
- Pumptillbehör: mängd beror av vilka doser användaren har och vilka

mängder olika pumpar har i sina förpackningar så här är det svårare att precisera en rimlig åtgång under ett år.

- Generellt nålbyte var 3:e dag. Ofta byte av slang och nål samtidigt.
- Teststickor. För en diabetiker som behöver testa sig 5-8 gånger per dag så innebär det en åtgång på 9-12 burkar med teststickor var 3:e månad.

Projekt gällande distributionsmetod

Det pågår ett arbete med att se över om vi kan hitta en bättre logistiklösning för utlämning av hjälpmedel, men i väntan på att en annan lösning för utlämning av hjälpmedel finns på plats är det viktigt att ovanstående riktlinje följs.

LAG Diabetes

(tidigare Expertgrupp Diabetes)



Rökning kan påverka doseringen av vissa läkemedel

Rökning kan göra att vissa läkemedel elimineras snabbare ur kroppen. Det kan i sin tur medföra att högre doser behövs för att uppnå samma effekt hos en rökare som hos en patient som inte röker. Dosen kan för sådana läkemedel även behöva anpassas om patienten börjar röka eller beslutar sig för att sluta röka under pågående behandling.

■ Ett viktigt sätt för läkemedel att elimineras ur kroppen är via metabolism i framför allt levern. Cigarettrök (men inte nikotinersättningsmedel) inducerar, dvs gör att det bildas mer av, vissa av de enzymer som är involverade i denna metabolism. Det gäller framför allt enzymet CYP1A2. Följden

blir att läkemedel som är beroende av CYP1A2 för sin elimination kommer att få en lägre plasmakoncentration i kroppen vid en viss dosering om patienten röker jämfört med om patienten inte gör det. En högre dos kan då krävas för att uppnå samma effekt som om patienten inte röker.

Efter rökstopp minskar enzymaktiviteten tillbaka till det normala under ca 1-2 veckor, varvid plasmakoncentrationen av läkemedlet successivt kommer att öka, ibland avsevärt. Det kan då bli nödvändigt att minska dosen.

En annan situation där rökningens induktion av enzymer kan ställa till bekymmer är om en rökande patient, i samband med en

längre tids inläggning på sjukhus, dosinställs på ett nytt läkemedel, vars metabolism är beroende av CYP1A2. För en patient som är rökare innebär en inläggning kanske att man antingen röker mindre än i hemmiljön alternativt att man använder nikotinplåster istället för att röka. Efter hemkomst och återupptagande av rökning skulle effekten kunna avta, med eventuell terapivikt som följd.

Figur 1 visar några exempel på läkemedel vars elimination kan påverkas av att patienten börjar eller slutar att röka.

Rökning finns med i Region Stockholms interaktionsdatabas, Janusmed interaktioner.

Läkemedel	Effekt av rökning	Vid rökstopp
Bensodiazepiner	Minskar p-konc 0-50 % (beroende på läkemedel)	Följ effekt och biverkningar. Sänk vid behov do-sen.
Duloxetin	Minskar p-konc ≤ 50 %	Följ effekt och biverkningar. Sänk vid behov do-sen.
Haloperidol	Minskar p-konc 25-50 %	Minska dosen med 25 %. Följe effekt och bi-verkningar. Sänk vid behov dosen ytterligare.
Klozapin	Minskar p-konc ≤ 50 %	Följ p-konc före och efter rökstopp. Sänk vid behov dosen.
Olanzapin	Minskar p-konc ≤ 50 %	Minska dosen med 25 %. Följ effekt och biverkningar. Sänk vid behov dosen ytterligare.
Tricykliska anti-depressiva (TCA)	Minskar p-konc 25-50 %	Följ effekt och biverkningar. Sänk vid behov do-sen, förslagsvis 10-25 % första veckan och sedan vid behov ytterligare dossänkning.

Figur 1. Exempel på läkemedel vars elimination kan påverkas av att patienten börjar eller slutar att röka. Källa: Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th ed.

Sök på läkemedelsprodukt och/eller substans

rökning × klozapin × omeprazol × acetylsalicylsyra × Nam

✗ Rensa sökning

Interaktioner **C4**

Riskprofil

Interaktioner

[Startsida int](#)

Tjänsten ger generell information utifrån substansens egenskaper och ad

2 interaktioner mellan valda läkemedel

Läkemedelsprodukt / substans	Interaktioner
acetylsalicylsyra 142 ↗	
klozapin (Enteral och parenteral) 70 ↗	C4 B3
omeprazol (Enteral och parenteral) 95 ↗	B3
rökning (Parenteral) 29 ↗	C4

Figur 2. Interaktioner mellan patientens läkemedel och rökning kan sökas manuellt genom att gå in i interaktionsdatabasen, Janusmed interaktioner, via janusinfo.se.

Denna databas finns integrerad i VAS via fönstret för Janusmed Läkemedelsstöd i LM. Om några av patientens läkemedel interagerar med varandra kommer interaktionsknappen i Janusmed Läkemedelsstöd att lysa. Eftersom att rökning aldrig finns ordinerat i LM i VAS så får man inte automatiskt upp en varning för förekommande interaktioner mellan rökning och patientens ordinerade läkemedel. Däremot kan man via janusinfo.se gå in i interaktionsdatabasen och manuellt mata in ”rökning” samt patientens aktuella läkemedel och därigenom få reda på om något av läkemedlen interagerar med rökning (figur 2).

Jennie Lundström
Läkemedelskommittén

Källor

- Norrbottens läkemedelskommitté, Rekommenderade läkemedel, [Tobaksavvänjning](#)
- Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th ed.
- Janusinfo.se, [Janusmed interaktioner](#)





Originalartikel av Region Stockholms läkemedelskommittés expertgrupp för hjärt- och kärlsjukdomar och Regionalt programområde primärvård, Kunskapsstyrningen, Region Stockholm, publicerad på Janusinfo i oktober 2021

Artikeln har delvis anpassats av Norrbottens läkemedelskommitté

Om riskskattning och riskvärdering av kardiovaskulära sjukdomar i primärvården

Som allmänläkare förväntas man ta ett stort ansvar för preventiv behandling av både lågrisk- och högriskgrupper inom en mängd olika områden såsom kardiovaskulära sjukdomar, diabetes, osteoporos, KOL etcetera. Detta dokument behandlar i huvudsak principer för riskvärdering och riskskattning av sjukdomar/tillstånd med risk för allvarliga kardiovaskulära händelser, det vill säga ohälsosamma levnadsvanor, hypertoni, typ 2-diabetes och aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom men resonemangen kan appliceras även inom andra områden.

Riskbegreppet

■ Riskbegreppet är svårt att intuitivt förstå och det är väl visat att människor fattar helt olika beslut beroende på hur risken presenteras, även om risken i grunden är exakt lika.

När man resonerar om risk behöver man alltid vara tydlig med risk för vad. I detta dokument antas de relevanta riskerna att diskutera vara kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär död.

Det är viktigt att förstå skillnaden mellan relativ och absolut risk, till exempel kan en relativ riskminskning på 50 procent motsvara en absolut riskminskning på 0,1 procent hos

en ung och i övrigt frisk individ. Absolut risk kan även uttryckas som number needed to treat, NNT. En riskminskning av kardiovaskulära händelser på 1 procent motsvarar ett NNT på $1/0,01=100$. Det vill säga man behöver behandla 100 personer för att en person ska ha nytta av behandlingen.

Det går inte att jämföra NNT som mäter helt olika utfall, till exempel kan man inte jämföra NNT för kardiovaskulär död med NNT för alla kardiovaskulära händelser. Tidsbegreppet är också centralt när man talar om NNT. Ibland anges risk under studietiden, ibland anges risk under en tidsperiod om fem eller tio år och ibland

under närmaste året. I detta dokument anges genomgående risk för kardiovaskulära händelser eller kardiovaskulär död som NNT per år för att underlätta jämförelser mellan olika behandlingar. Om ett beslut att avstå behandling inte omprövas efter ett år bör en längre tidsperiod än ett år användas i den kliniska bedömningen.

Riskreduktion av olika läkemedel inträffar olika tidigt efter insatt behandling. Exempelvis ger behandling med till exempel blodtryckssänkande och antitrombotiska läkemedel en snar riskreduktion medan till exempel lipidsänkande läkemedel kräver längre tid för att ge biologisk effekt och riskreduktion.

En annan viktig aspekt är att randomiserade kliniska prövningar av läkemedel studerar kardiovaskulära händelser som utfall under en begränsad tidsperiod, vanligen 2–5 år, och därmed ses inte nyttan över långa tidsperioder. Yngre/medelålders individer med

Sammanfattning

Riskbegreppet är svårt att intuitivt ta till sig men är en central del i allmänläkares vardag. Kardiovaskulär prevention bygger på en korrekt information om samsjuklighet och riskvärdering av den individuella patienten.

Risken kan grovt delas in i fyra nivåer – mycket hög risk, hög risk, måttlig risk och låg risk (motsvarande >10 %, 5–9 %, 1–4 %, och <1 % risk dö i hjärtsjukdom inom tio år), vilket i kombination med aktuella diagnoser till stor del styr den fortsatta behandlingen. Dessa risknivåer är alltid viktigare än enskilda riskfaktorer i att utvärdera en enskild persons risk.

För mer detaljerade rekommendationer se:

[2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.](#)

behandlingsbara riskfaktorer, men med låg risk under de närmaste 2–5 åren, kan ändå förväntas ha mycket stor nytta av behandling i ett livstidsperspektiv. Det finns starkt stöd för att god riskfaktorkontroll i ett tidigt skede kan förhindra eller fördröja utveckling av senkomplikationer som till exempel aterosklerotisk sjukdom, typ 2-diabetes, förmaksflimmer, försämrad njurfunktion, hjärtsvikt eller demens och därmed synergistisk (samverkande) riskökning senare i livet.

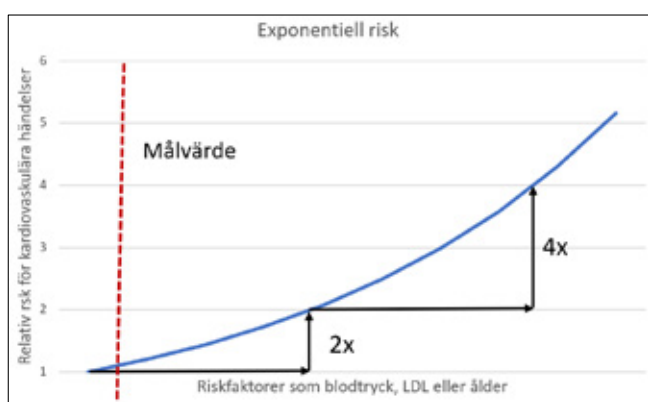
Exponentiell och synergistisk risk

För de allra flesta biologiska riskfaktorer som till exempel ålder, blodtryck och LDL-nivå är riskerna både exponentiella och synergistiska vilket gör resonemangen ännu svårare.

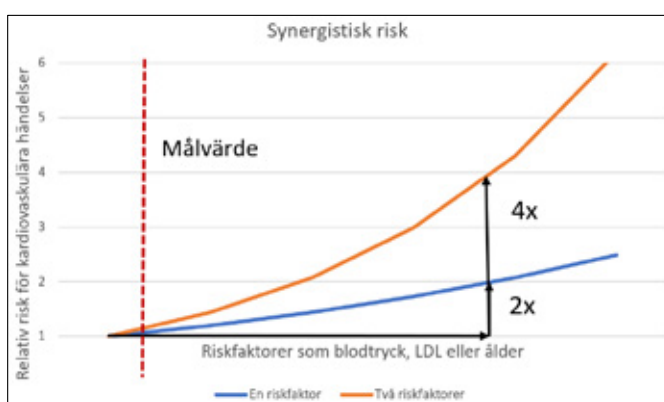
I figur 1 illustreras att en given ökning av till exempel LDL eller blodtryck (uppskattningsvis LDL 3 mmol/l eller systoliskt blodtryck 25–30 mmHg) ger en dubblerad kardiovaskulär risk medan riskökningen blir fyrdubbel i nästa steg.

I figur 2 illustreras hur två samverkande riskfaktorer på motsvarande sätt ger en fyrdubbel risk.

Den kliniska betydelsen av exponentiell risk blir att det är viktigare att förbättra de riskfaktorer som ligger längst från ett målvärde oavsett om man når i mål medan synergistisk risk gör att det är av större nytta att samtidigt uppnå en mindre påverkan på flera riskfaktorer än en något större påverkan på en enskild riskfaktor.



Figur 1. Schematisk bild av exponentiell risk. En ökning av LDL med cirka 3 mmol/l eller systoliskt blodtryck 25–30 mmHg ger uppskattningsvis en dubblerad risk för kardiovaskulära händelser.



Figur 2. Schematisk bild av synergistisk risk. En ökning av LDL med cirka 3 mmol/l eller systoliskt blodtryck 25–30 mmHg ger uppskattningsvis en dubblerad risk för kardiovaskulära händelser.

Absolut riskminskning och number needed to treat

I figur 3 ges en översiktlig uppskattning av number needed to treat, NNT, baserat på vedertagna risknivåer för kardiovaskulär död som delar in patienter i låg risk, medelhög risk, hög risk och mycket hög risk.

Kardiovaskulära händelser antas vara tre gånger så vanligt som kardiovaskulär död. Se figur 4 för definitioner av riskfaktorer, hypertoniorsakad organskada och manifest aterosklerotisk sjukdom.

MYCKET HÖG RISK

- aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom (till exempel ischemisk hjärtsjukdom, TIA/stroke, perifer artärsjukdom)
- diabetes mellitus med organskada
- uttalad njursvikt med eGFR <30 ml/min/1,73m²

HÖG RISK

- diabetes mellitus med organskada eller ≥3 riskfaktorer
- grad 3 hypertoni
- hypertoni med organskada
- grad 2 hypertoni med ≥3 riskfaktorer
- hypertoni med antingen diabetes mellitus eller njursvikt stadium 3 (eGFR 30–59 ml/min/1,73m²)

MÅTLIG RISK

- diabetes mellitus med ålder över 40 år utan andra riskfaktorer
- grad 2 hypertoni med ≤2 riskfaktorer
- grad 1 hypertoni med riskfaktorer

LAG RISK

- grad 1 hypertoni utan riskfaktorer
- riskfaktorer utan samtidig hypertoni/diabetes

Kardiovaskulära händelser NNT/år			Kardiovaskulär död NNT/år		
10 % riskreduktion	20 % riskreduktion	50 % riskreduktion	10 % riskreduktion	20 % riskreduktion	50 % riskreduktion
> 3 340	> 1 670	> 670	> 10 000	> 5 000	> 2 000
670-3 340	335-1 670	135-670	2 001-10 000	1 001-5 000	401-2 000
336-669	168-334	68-134	1 001-2 000	501-1 000	201-400
≤ 335	≤ 167	≤ 67	≤ 1000	≤ 500	≤ 200

Ungefärlig risk för död i hjärt-kärlsjukdom inom 10 år			
Låg risk < 1 %	Måttlig risk 1-4 %	Hög risk 5-9 %	Mycket hög risk > 10 %

Figur 3. Uppskattat number needed to treat/år vid olika risknivåer.

- **10 procent relativ riskreduktion** motsvarar sänkning av systoliskt blodtryck med 5 mmHg, ezetimib som tillägg till statin vid ischemisk hjärtsjukdom eller ordentligt ökad statinintensitet.
- **20 procent relativ riskreduktion** motsvarar statinbehandling, sänkning av LDL med 1 mmol/mol eller sänkning av systoliskt blodtryck med 10 mmHg.
- **50 procent relativ riskreduktion** motsvarar multifaktoriell riskreduktion, LDL sänkning om 3 mmol/l eller blodtryckssänkning om 25–30 mmHg.

Riskfaktorer	Hypertoniorsakad organskada	Etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom
<ul style="list-style-type: none"> • Manligt kön • Hög ålder: män >55 år, kvinnor >65 år • Rökning • Hyperlipidemi • Kolesterol >4,9 mmol/l och/eller LDL >3,0 mmol/l • Diabetes mellitus eller nedsatt glukostolerans • Hereditet för tidig hjärt-kärlsjukdom: män <55 år, kvinnor <65 år • BMI ≥30 kg/m² • Fysisk inaktivitet 	<ul style="list-style-type: none"> • Vänsterkammarhypertrofi (t ex EKG eller ekokardiografi) • Nedsatt njurfunktion (eGFR): <60 ml/min/1,73 m² • Mikroalbuminuri • U-alb/krea-kvot ≥3,0 g/mol • Ankel-brakialindex (ABI): <0,9 • Uttalad retinopati (blödning, exsudat eller papillödem) • Ökad kärlstelhet (t ex pulstryck ≥60 mmHg hos äldre >65 år) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovaskulär sjukdom (TIA, stroke) • Kranskärlssjukdom • Perifer artärsjukdom • Påvisade signifikanta aterosklerotiska plack • Aterosklerotisk aortasjukdom

Figur 4. Viktiga faktorer för riskbedömning av personer med hypertoni.

Källor

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al; ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. 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 Dec 14;360(9349):1903-13
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014 Dec;32(12):2296-304
4. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016 Sep 27;316(12):1289-97
5. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2018 Apr 7;39(14):1172-1180
6. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003 Jul 15;92(2):152-60
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97



NOAK vid övervikt

Det finns tydliga rekommendationer för hur NOAK ska doseras till patienter med låg kroppsvikt, men vad gäller hos överviktiga personer? Endast få, för små, och därmed otillräckliga, studier har gjorts på dabigatran, apixaban och rivaroxaban. Därmed kan man inte säkert bedöma effekt och säkerhet av NOAK hos överviktiga patienter, med en vikt över 120 kg.

■ En farmakokinetisk studie har gjorts där man studerat plasmakoncentrationen av olika NOAK hos överviktiga patienter. Plasmakoncentration av dabigatran var betydligt lägre hos överviktiga patienter jämfört med normalviktiga. Detta finns även att läsa i FASS. Plasmakoncentrationen av rivaroxaban var något lägre, medan plasmakoncentrationen av apixaban låg på samma nivå hos överviktiga som hos normalviktiga. Edoxaban undersöktes inte i denna studie. En review från 2020 har sammanställt studier där man tittat på effekt och säkerhet

av NOAK hos överviktiga patienter. I denna review konstaterar man att det finns en studie som visat numeriskt ökad risk för TIA hos överviktiga patienter som behandlats med dabigatran jämfört med apixaban och rivaroxaban. Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Vad gäller rivaroxaban och apixaban så har kliniska studier inte kunnat visa någon skillnad i effekt eller säkerhet hos överviktiga jämfört med normalviktiga. Studier saknas på klinisk effekt och säkerhet för edoxaban specifikt hos överviktiga patienter.

Sammanfattning

Säkraste alternativet när AK-behandling behövs hos överviktiga patienter (över 120 kg) är fortfarande **warfarin**. Utifrån kunskapsläget idag är det rimligt att tro att **dabigatran** är mindre lämpligt till överviktiga patienter pga ofördelaktig farmakokinetik och indikationer på ökad risk för tromboemboliska händelser. **Edoxaban** kan också anses mindre lämpligt eftersom

inga studier gjorts på denna patientgrupp. **Apixaban** och **rivaroxaban** är sannolikt de bästa alternativen om warfarin inte är lämpligt, men kvaliteten på evidensen är låg.

Evelina Bernberg
Läkemedelskommittén

Referenser

- [Dabigatran bör sannolikt inte ges vid kroppsvikt över 120 kilo \(lakartidningen.se\)](https://www.lakartidningen.se)
- [Direct-acting oral anticoagulant use at extremes of body weight: Literature review and recommendations - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- [Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- [Pradaxa - FASS Vårdpersonal](https://www.fass.se/)



Inte riskfritt med sedativa antihistaminer

I september 2021 skriver man i Läkartidningen om risk för intoxication vid användning av sedativa antihistaminer. Det handlar om fyra olika substanser: alimemazin (t ex Theralen), hydroxizin (t ex Atarax), prometazin (t ex Lergigan) och propiomazin (t ex Propavan). Giftinformationscentralen har noterat en ökning av rådgivande samtal gällande intoxicationer med dessa fyra substanser, och Rättsmedicinalverket har bedömt att dessa substanser har varit direkt bidragande till ett stort antal förgiftningsdödsfall.

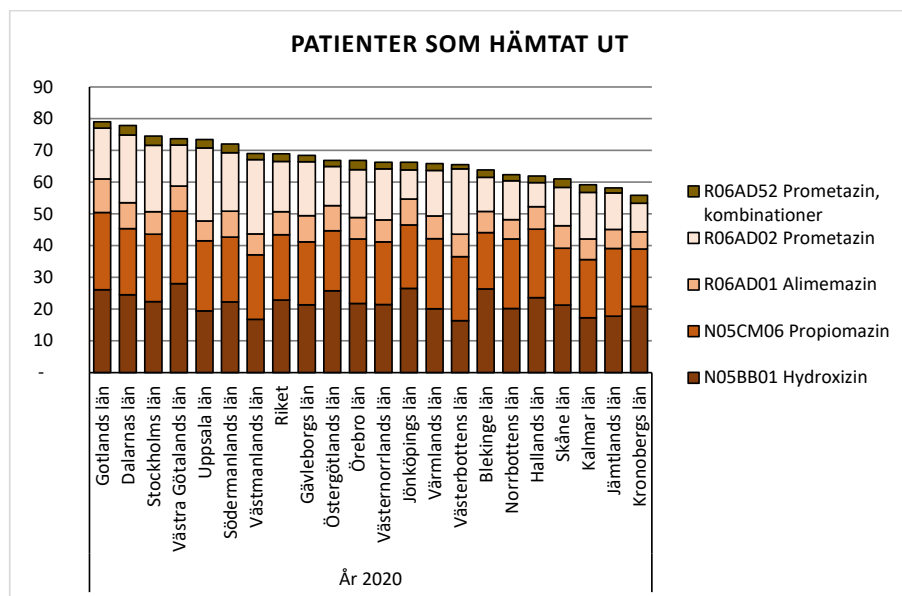
■ I Socialstyrelsens Statistik om dödsfall till följd av läkemedels- och narkotikaförgiftningar framgår att av samtliga substanser nämnda på dödsorsaksintygen var metadon den enskilt vanligaste substansen under perioden 2012–2020. Efter metadon följde sömnmedlet zopiklon och opioiderna buprenorfin och heroin. De sedativa antihistaminerna kommer i denna statistik på plats 7 (alimemazin), plats 10 (propiomazin), plats 19 (prometazin) och plats 25 (hydroxizin). Det är stor skillnad på vilka substanser som bidragit till dödsfallen beroende på om det handlar om olycksfallsförgiftning eller suicid. Bland olycksfallsförgiftningar var olika typer av opioider vanligt förekommande. Bland förgiftningsdödsfall registrerade som suicid dominerar sömn- och lugnande medel. De

enskilt vanligaste substanserna kopplade till suicid var zopiklon följt av propiomazin och opioiden oxikodon. Vidare visar Socialstyrelsens statistik att det är vanligt att flera substanser nämns i dödsorsaksintygen. Bland suicid var propiomazin i kombination med zopiklon allra vanligast, men även kombinationen alimemazin och zopiklon fanns bland de fem vanligaste substanskombinationerna vid suicid.

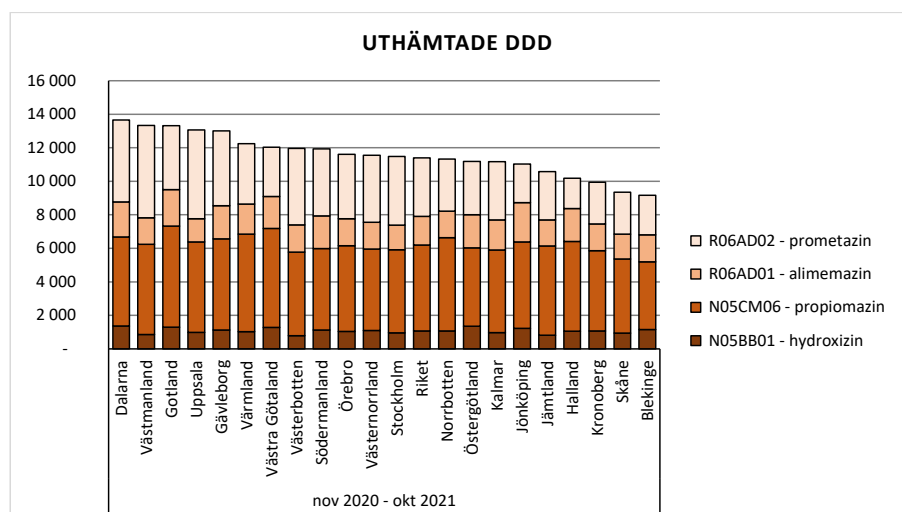
Även om sedativa antihistaminer inte är beroendeframkallande så finns alltså ändå tydliga risker vid förskrivning av dessa preparat. Överdoserings har uppmärksamats allt mer, och kan leda till allvarlig toxicitet. Symtom som kan förekomma vid överdosering är t ex CNS-depression, andningsdepression, kraftig antikolinerg

påverkan, hallucinationer, kramper, QT-förlängning och även arytmier. Risken för allvarliga symtom är större vid samtidigt intag av andra centraldämpande substanser och alkohol. Även vid normala doser har de sedativa antihistaminerna biverkningar som t ex risk för sänkt kramptröskel, antikolinerga effekter och QT-förlängning. I värsta fall kan allvarliga arytmier förekomma, särskilt i samband med användning av andra läkemedel som påverkar QT-tiden eller kan ge elektrolyttrubbningar (t ex diuretika och protonpumpshämmare). Socialstyrelsen har i sina indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre, klassat de sedativa antihistaminerna som olämpliga läkemedel, eftersom äldre kan få antikolinerga biverkningar och kraftig, ihållande sederande effekt.

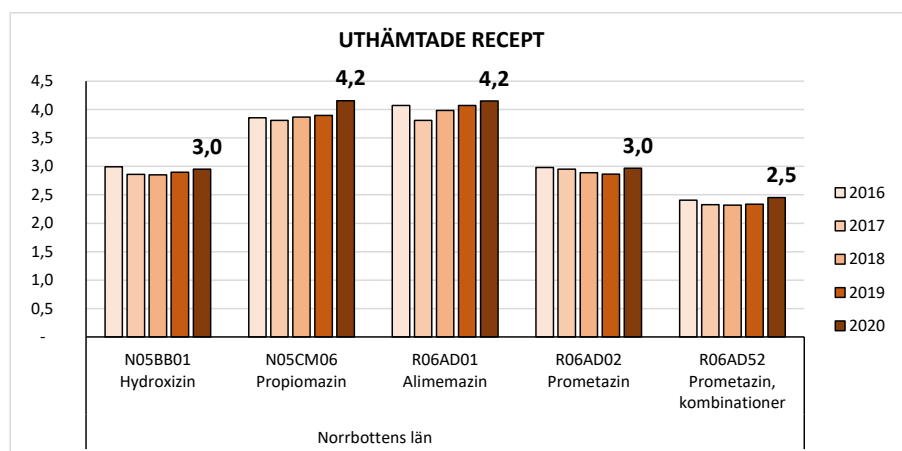
Under 2016-2018 bedömde Rättsmedicinalverket att alimemazin var direkt bidragande till 180 dödsfall, hydroxizin till 45 dödsfall, prometazin till 72 dödsfall och propiomazin till 145 dödsfall. Den vanligaste orsaken till dödsfallen var avsiktlig förgiftning/suicid. För alimemazin bedömdes förgiftningen



Figur 1. Antal patienter per 1000 invånare och region som under år 2020 har hämtat ut något läkemedel innehållande respektive substans.



Figur 2. Antal uthämtade DDD av respektive substans per 1000 invånare och region under perioden från och med november 2020 till och med oktober 2021.



Figur 3. Genomsnittligt antal uthämtade recept per individ som hämtat ut något läkemedel innehållande respektive substans under angivet år.

vara oavsiktlig i ca en tredjedel av fallen, och ca en femtedel för övriga tre substanser. I många fall har man inte kunnat bedöma huruvida förgiftningen varit avsiktlig eller inte.

Vid förskrivning av de sedativa antihistaminerna måste riskerna beaktas, både vad gäller biverkningar och risken för intoxikation vid överdosering. Särskilt viktigt är detta vid förskrivning av alimemazin oral lösning, eftersom detta läkemedel innehåller en hög dos i en liten volym. Det är lätt att av misstag eller avsiktligt få i sig en för hög dos, då styrkan är 40 mg/ml och en flaska innehåller 50 ml, dvs totalt 2 000 mg.

Förskrivning av sedativa antihistaminer i Norrbotten

Förskrivningen av de fyra sedativa antihistaminerna i Norrbotten ser ut ungefär som i riket som helhet. Något färre patienter per tusen invånare har hämtat ut någon av de fyra substanserna under år 2020 i Norrbotten jämfört med rikssnittet. Fördelningen mellan de fyra substanserna är ungefär densamma, dock något lägre andel individer som hämtat ut prometazin i Norrbotten jämfört med riket (figur 1). Tittar man på antal definierade dygnsdoser (DDD) per tusen invånare, ser det ungefär likadant ut – antalet uthämtade DDD per tusen invånare i Norrbotten motsvarar ungefär hur det ser ut i riket som helhet (figur 2). Bland de patienter som hämtat ut någon av de sederande antihistaminerna har man hämtat ut i genomsnitt 2,5 – 4,2 recept under år 2020, vilket tyder på att användningen är mer långvarig (figur 3).

Evelina Bernberg
Jennie Lundström
Läkemedelskommittén

Källor

- [Sedativa antihistaminer – risk för allvarlig intoxikation \(lakartidningen.se\)](#)
- [Statistik om dödsfall till följd av läkemedels- och narkotikaförgiftningar \(socialstyrelsen.se\)](#)
- [Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre \(socialstyrelsen.se\)](#)
- [Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel](#)
- eHälsomyndigheten, Concise/Insikt



Rätt TNF-hämmare = mest pang för pengarna

TNF-hämmare är biologiska läkemedel som, sedan introduktionen på 00-talet, medfört en terapeutisk revolution i behandlingen av inflammatoriska led-, hud- och tarmsjukdomar. I ett biologiskt läkemedel har det aktiva ämnet producerats ur material av biologiskt ursprung. Som fallet med många nya biologiska läkemedel, har priserna på TNF-hämmare till en början varit mycket höga. Tillverkarna såg länge till att undvika prisrig och istället nischa in sig på marknaden. Nu är dock läget ett annat med mycket stora prisskillnader mellan tillverkarna. Genom att välja rätt TNF-hämmare kan vi idag i hög grad maximera samhällsnyttan med dessa läkemedel.

■ År 2010 betalade Region Norrbotten 63 miljoner kr för att behandla länets ungefär 500 patienter med TNF-hämmare. Årskostnaden per patient låg under flera år på ca 120.000 kr ända tills regionerna upprättade rabattavtal med tillverkarna. Tack vare avtalen och marknadskrafterna, kan man idag få en årsbehandling för 17.000 kr. Prissänkningen har möjliggjort att många fler kunnat få behandling. Regionen betalade 26 miljoner kr för att behandla ungefär 1.300 patienter under förra året. Siffrorna talar för sig själva.

När patenten gick ut för originaltillverkarna kunde tillverkare av så kallade biosimilarer vinna marknadsandelar genom att sänka priserna stort. Originaltillverkarna svarade med att ge frikostiga rabatter i de nationella avtalen. Biosimilarer och originalläkemedel är båda biologiska läkemedel och innehåller samma verksamma ämne. Den biologiska tillverkningsprocessen varierar både mellan

olika tillverkare men också inom samma produktionslinje över tid, för både biosimilarer och originalläkemedel. Fram till sista september i år hade originaltillverkarna konkurrenskraftigt låga priser i kraft av höga återbäringsrabatter, men från och med oktober är prisskillnaden mellan original och biosimilar med lägst pris upp till 70.000 kr för en årsbehandling. Detta då rabattavtalen nu är avslutade.

Prisökningar kräver fortsatt vaksamhet

Därmed ökar nu priserna på de originalläkemedel som haft stora rabattåterbärningar. Detta kräver fortsatt vaksamhet då TNF-hämmare inte är utbytbara på apotek. Det är bara läkaren som kan göra bytet genom att informera patienten och förskriva rätt läkemedel på receptet. Tack vare att Norrbottens regionanställda och privatpraktiserande läkare, tillsammans med patienterna, i hög grad styrt om användningen till biosimilarer, så har Norrbotten

skadereducerat. Vi kan därmed räkna med en kostnadsökning på runt 6-8 miljoner kr för år 2022. Hade länets patienter däremot stått kvar på originalpreparaten hade vi drabbats av en kostnadsökning på minst 50 miljoner kr under 2022.

Verksamheternas målsättning är att fortsätta öka användningen av biosimilarer istället för originalpreparaten. Vi måste samtidigt vara ödmjuka för det faktum att det finns patienter som av olika medicinska skäl behöver använda originalläkemedlen eller andra läkemedel med högre priser.

För att stödja regionerna och ge möjlighet till jämförelser har nu Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, på sin hemsida, lagt upp en [webbapplikation](#) för TNF-hämmare. Här kan vi följa regionernas användning av olika TNF-hämmare och besparingspotentialen om det billigaste alternativet skulle ha använts. I webbapplikationen är det möjligt att se hur många patienter som står på behandling i olika regioner utifrån läkemedel och sjukdomsdiagnos. Data som används av webbapplikationen kommer från Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister.

Anders Bergström
Läkemedelsstrateg, Region Norrbotten

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.

