

# Läkemedelsbulletinen

Utgiven av Läkemedelsrådet Region Skåne

[www.skane.se/lakemedelsradet](http://www.skane.se/lakemedelsradet)

## Osteoporos – riskvärdering och ny behandling

Osteoporos innebär sänkt benmassa och minskad hållfasthet i skelettet. Båda dessa faktorer bidrar till ökad frakturrisik. Osteoporosrelaterade frakturer drabbar både axiala och perifera skelettstrukturer. Kotkompressioner kan uppkomma utan påtagligt trauma medan perifera frakturer i princip alltid är relaterade till ett fall.

Det har funnits behandling under drygt 10 år som minskar risken för frakturer. Det finns idag nya frågor kring såväl behandlingsindikationer som behandlingsval, följsamhet och biverkningar.

Osteoporos är underdiagnostiserat, framförallt hos frakturpatienter, men vi kan konstatera att det har skett en kontinuerlig ökning av förskrivningen av läkemedel mot osteoporos de senaste åren. Majoriteten behandlas med bisfosfonater, där vi också kan se en kostnadsminskning trots ökad förskrivning efter tillkomsten av alendronat som generiskt preparat. De flesta som behandlas är kvinnor mellan 75-84 år. Männan utgör drygt 10%. Skåne ligger strax över mitten när det gäller förskrivningen vid en jämförelse mot övriga län i Sverige (fig 1).

### Ny modell för värdering av frakturrisik – FRAX

Osteoporos har definierats utifrån bontäthet i ländrygg och höft hos kvinnor. Definitionen har inte tagit hänsyn till ålder eller andra faktorer som i epidemiologiska studier identifierats som riskfaktorer för fraktur. För att identifiera patienter med hög risk för fraktur har det under en längre tid pågått ett arbete med att utveckla en algoritm för att beräkna 10-årsrisken för osteoporosrelaterade frakturer. Världshälsoorganisationen publicerade modellen 2008 i rapporten "Utvärdering av osteoporos inom primärvården" (1).

Underlaget för beräkningen bygger på en s k världskohort; 11 populationsbaserade studier och 60 000 individer. Modellen finns allmänt tillgänglig som ett webbaserat verktyg ([www.shef.ac.uk/FRAX/](http://www.shef.ac.uk/FRAX/)) och är landsspecifik. Beräkningen av frakturrisik innefattar både kvinnor och män och man kan göra beräkning både med och utan bontäthetsmätning. Inkluderade riskfaktorer är ålder, vikt, längd, tidigare fraktur, ärftlighet för fraktur, rökning, steroidbehandling, reumatoid artrit och sekundär osteoporos samt alkoholintag. Om man har möjlighet att inkludera

forts sid 2.

### Större förpackningar av analgetika och laxantia blir receptbelagda

#### Receptfritt i vanliga butiker till hösten?

Läkemedelsverket har beslutat att receptbelägga större förpackningar av analgetika och laxantia från och med den 1 juni 2009. Anledningen är rapporter om felaktig användning.

Bland analgetikaförgiftningar är paracetamol det enskilda läkemedel som överdoseras mest och därför får maximalt 20 tabletter 500 mg paracetamol säljas receptfritt. Läkemedelsverket anser också att de större receptfria förpackningarna med acetylsalicylsyra (ASA) inte är ändamålsenliga. Förpackningar innehållande 100 tabletter eller 75-100 Brustabletter blir därför receptbelagda. Fenazoninnehållande analgetika (Koffazon N) i 100 förpackning blir också receptbelagd.

Överkonsumtion av laxantia och missriktad bantning hos framförallt unga tonårsflickor gör att tillgängligheten av stora förpackningar laxantia i gruppen tarmirriterande medel (Dulcolax, Pursennid Ex-Lax samt Toilax) begränsas genom att dessa receptbeläggs.

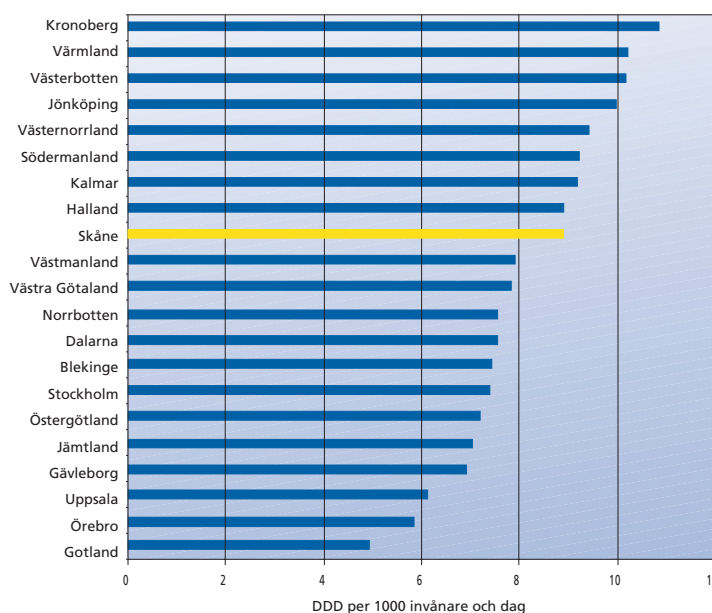
Regeringen har lämnat en proposition till Riksdagen om att det fr o m den 1 november ska vara möjligt att sälja vissa receptfria läkemedel i vanliga butiker. Regeringens ambition är att de vanligaste och mest efterfrågade receptfria läkemedlen ska kunna säljas på andra ställen än på apotek.

#### För ytterligare information:

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Maria Landgren  
Apotekare, Koncernkontoret

Fig 1:  
Vanligaste bisfosfonater för osteoporosbehandling olika län, 2008, DDD per 1000 invånare och dag.



forts från föreg sida.

dera bentäthetsmätning är beräkningen gjord på höften (femoral neck). Resultatet anger 10-årsrisken i procent för någon osteoporosrelaterad fraktur samt för höftfraktur. Ålder och tidigare fraktur är de två viktigaste faktorerna som oberoende påverkar framtida frakturrisik.

Det saknas ännu dokumentation kring interventionsnivån baserat på FRAX, d v s vid vilket procentuellt värde man bör rekommendera behandling och hur man utvärderar behandlingseffekt baserat på FRAX. Anledningen är att behandlingsindikationen även är beroende av andra faktorer, inte minst kostnad och kostnads-effektivitet för respektive läkemedel. Således är det fortfarande oklart exakt vilken roll FRAX kommer att ha i klinisk praxis men kan användas som ett hjälpmedel för att skatta frakturrisik och därmed indirekt bidra till att stärka behandlingsindikationen vid hög risk.

### Har bisfosfonater någon effekt vid låg bentäthet?

Bentäthet (Bone Mineral Density, BMD) korrelerar positivt med benstyrkan och används för att prediktera frakturrisiken. Huvudsyftet med osteoporosbehandling är att förebygga frakturer genom att behålla eller förbättra benmassan och minska benomsättning.

Bisfosfonater är syntetiska pyrofosfat-analoger som ökar benmassa huvudsakligen genom att hämma osteoklasterna. Denna grupp av läkemedel är den mest använda mot osteoporos. De binder selektivt till aktiv mineraliserad benyta.

Kliniska prövningar har visat att bisfosfonater ökar benmassan och minskar risken för kliniska frakturer hos postmenopausala kvinnor med osteoporos (2). Generellt sett har behandling störst fraktureducerande effekt vid hög risk d v s vid osteoporos (BMD T-score <-2,5) och vid förekomst av kotfraktur. Hos kvinnor med osteopeni (BMD T-score -1,0 - -2,5) utan kliniska riskfaktorer för fraktur är 10-årsrisken för fraktur endast ca 1%, d v s en betydligt lägre risk (3).

Är det meningsfullt att behandla kvinnor som endast har låg bentäthet? I FIT2 studien (fracture trial intervention, en av de första randomiserade placebokontrollerade osteoporosstudierna), fick 4272 postmenopausala kvinnor, 54-81 år utan vertebrala frakturer, placebo eller alendronat i 4 år. Kvinnor med BMD T-score <-2,5 (osteoporos) hade ca 36% riskminskning för kliniska frakturer. Ingen signifikant riskminskning för kliniska frakturer sågs hos deltagare med osteopeni (T-score >-2,5) (4).

I en nyligen publicerad retrospektiv kanadensisk studie, fann man att anti-resorptiva läkemedel, inklusive bisfosfonater, inte hade någon säkerställd effekt hos kvinnor med låg BMD och utan riskfaktorer, (95% CI 0,59-1,42) (5). I en systematisk översikt från 2008 av samtliga tillgängliga läkemedel för behandling av osteoporos finner man i de få meta-analyser som är gjorda, inte heller några säkra bevis talande för en minskning av frakturrisiken vid bisfosfonatbehandling hos kvinnor med låg risk (6).

Sammanfattningsvis finns det idag inga vetenskapliga bevis för att behandling med bisfosfonat är frakturbyggande hos postmenopausala kvinnor med endast låg bentäthet (osteopeni) och utan andra riskfaktorer.

### Nya behandlingar – bisfosfonater intravenöst

Zoledronsyra (Aclasta) godkändes av LäkeMedelsverket för behandling av Pagets sjukdom 2005 och för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med ökad risk för frakturer 2007. Läkemedlet kan nu även ges för behandling av osteoporos vid höftfraktur. Zoledronsyra är en högpotent bisfosfonat och behandlingen ges i form årlig intravenös infusion. I de två studier som ligger till grund för osteoporosbehandling ges behandlingen 3 gånger d v s effekttiden är tre år (7,8).

I den första studien ingick drygt 7800 postmenopausala kvinnor (65-89 år) och man fann en tydlig frakturbyggande effekt beträffande kliniska kotfrakturer (77% relativ riskminskning, 95% CI 0,14-0,37) och perifera frakturer (25% relativ riskminskning, 95% CI 0,64-0,87) men ej lika god förebyggande effekt mot höftfrakturer (7). I den andra studien behandlades patienter som redan ådragit sig en höftfraktur och i denna fann man en 35% relativ minskning av nya frakturer (95% CI 0,50-0,84) men också en lägre mortalitet hos de som behandlats (28%, 95% CI 0,56-0,93).

Hos drygt 30 % medförde infusionen besvärliga akuta objektiva och subjektiva biverkningar, som dock kunde lindras med paracetamol och ibuprofen. Oftast förekommande biverkningar var influensaliknande symtom med feber, muskel-, skelett- och ledvärk samt huvudvärk. Debuten sker redan infusionsdygnet och med duration några dygn till en vecka efter infusionen. Bland rapporterade biverkningar finns även symtom från ögon och njurar samt förmaksflimmer och hypokalcemi. Avseende förmaksflimmer noterades detta endast i studien av postmeno-

pausala kvinnor och man har inte kunnat identifiera några predisponerande eller andra förklarande faktorer. Som vid all behandling med bisfosfonat är det viktigt att kontrollera njurfunktionen och det är särskilt viktigt vid intravenös behandling med högpotenta bisfosfonater – man bör därför värdera kreatinin clearance inför varje infusion.

Aclasta är ett värdefullt tillskott för att underlätta behandlingsföljsamheten. Denna behandling bör övervägas vid gastrointestinala biverkningar av peroral bisfosfonatbehandling, hos patienter med sväljningsproblem, patienter med kognitiv svikt och samtidigt hög frakturrisik, neurologiska sjukdomar som t ex Mb Parkinson, där grundsjukdom kräver polyfarmaci men det skall ställas emot risken för biverkningar, se nedan.

Preparatet är dock fortfarande under klinisk utvärdering då det återstår en del frågor kring hur det fungerar i rutinmässigt kliniskt bruk. Det bör även uppmärksammas att infusion medför ökade direkta kostnader jämfört med standardbehandling med peroral bisfosfonat (genetika).

**Aclasta rekommenderas för närvarande som ett andrahands behandlingsalternativ och med restriktion till enheter med stor erfarenhet av osteoporosbehandling.**

### Intravenös bisfosfonatbehandling och käkbensnekros

Kommer vi att få se ett ökat antal käkbensnekros hos patienter som behandlas med intravenös bisfosfonat?

Sedan 1999 har fall med käkbensnekros hos patienter som fått intravenös bisfosfonatbehandling rapporterats. Majoriteten av dem hade fått bisfosfonat p g a malign sjukdom med skelettengagemang och ofta hyperkalcemi, således immunosupprimerade patienter.

Globalt har fram till 2004 omkring 1500 fall av käkbensnekros under pågående intravenös bisfosfonatbehandling rapporterats och i WHO's biverkningsdatabas finns registrerat 1078 patientfall varav 65% behandlats med zoledronsyra. Det dröjde innan sambandet kunde säkerställas då käkbensnekros är sällsynt förekommande och klarlades först när majoriteten av inrapporterade fall (70-80%) kom från bisfosfonatbehandlade patienter. Huvudsakligen drabbas patienter med benengagerande cancersjukdom vilka tillförts intravenös bisfosfonat, framförallt pamidronat och zoledronat, i enstaka fall vid behandling med perorala beredningar.

### Vad är käkbensnekros?

En icke-infektiös nekrotisk process som

oftast drabbar underkäksbenet och som till sin natur i stort liknar de skador som fås efter strålbehandling mot ben. Förutom smärtor kan individen även drabbas av lokalt obehag med försvårad munhygien, födointag, talförmåga och i svåra fall kosmetiska problem. Mekanismen bakom uppkomsten av käkbensnekros är inte känd men ett samband med behandlingens hämning av osteoklast- eller angiogenesaktivitet är trolig.

Sambandet mellan tandingrepp och uppkomsten av käkbensnekros har setts hos cirka 60%. Olika studier visar på att risken för att utveckla käkbensnekros även ökar med behandlingstidens längd. Då zoledronate har mellan 12 till 18 månaders effekt och är det på marknaden mest potenta bisfosfonatpreparatet bör försiktighet iakttas.

Även om käkbensnekros är en sällsynt biverkan måste risken för denna finnas med i beslutsprocessen inför bisfosfonatbehandling. Det är en stor patientgrupp med osteoporos som nu är möjliga för profylaktisk behandling till skillnad från tidigare patientgrupper. Kommer den ökande användningen av zoledronsyra intravenöst i Sverige medföra en ökande incidens av käkbensnekros? Det vet vi inte då tidigare fall huvudsakligen inträffat hos personer med maligna sjukdomar samt i kombination med annan läkemedelsbehandling, exempelvis kortison eller cytostatika.

Under den period som zoledronsyra varit registrerad i Sverige för osteoporosbehandling har en ökad förskrivning setts även utanför specialistkliniker. Vikten av att kunskapen om riskerna för käkbensnekros blir kända för alla förskrivare kan inte nog poängteras.

### Kan vi förhindra uppkomsten av käkbensnekros vid intravenös bisfosfonatbehandling?

Frågan är om vi i nuläget har tillräcklig kunskap kring käkbensnekrosens uppkomstmekanismer för att kunna rekommendera effektiva förebyggande åtgärder.

Förutom att informera patienterna om noggrann munhygien bör tandsanering före påbörjad intravenös behandling rekommenderas samt att utläkning inväntas. Denna form av tandbehandling omfattas av Region Skånes tandvårdstöd vilket innebär kostnadsindring för patienten.

*Terapigrupp Osteoporos*

### Referenser:

Se Läkemedelsrådets hemsida [www.skane.se/lakemedelsradet/bulletinen09](http://www.skane.se/lakemedelsradet/bulletinen09)

## Läkemedelsgenomgångar – praktisk vägledning och personlig reflektion

– Läkemedelsgenomgångar har gett mig bättre överblick över mina patienters läkemedelsförbrukning, deras diagnoser och deras vardagliga kroppsliga symtom, säger Vibecke Waldow, blivande specialist i allmänmedicin. Tiden som lades ner på arbetet var väl värd investeringen och gav ökad kompetens hos all vår personal. Vi reducerade antalet läkemedel och kunde sänka läkemedelskostnaderna per vårdtagare.

– Dessutom kunde vi reducera användningen av olämpliga läkemedel för äldre såsom mediciner med antikolinerg effekt, neuroleptika och långverkande bensodiazepiner. Enbart 2% av vårdtagarna blev missnöjda med läkemedelsändringarna, resten upplevde sina hälsotillstånd som oförändrade eller förbättrade efter läkemedelsgenomgången.

Vibecke Waldow har det senaste året fått hjälp av en apotekare, Josefin Cronin Apoteket Farmaci, med att systematiskt göra läkemedelsgenomgångar på Bellevuegårdens vårdboende i Malmö. I teamet ingår också patientansvarig sjuksköterska. Viktigt redskap har varit symptomskattningen som patienten fyller i. Uppgifter om patientens vikt, blodtryck, kreatinin, aktuell medicinlista och en översikt över patientens diagnoser skickas sammanställda till apotekaren.

Apotekaren går sedan igenom alla läkemedel och ser till att doserna är de rätta i förhållande till kreatininclearance och diagnoser samt letar efter interaktioner. Olämpliga läkemedel ses också över. Där efter diskuteras detta i vårdteamet och läkaren gör ändringar utifrån en helhetsbedömning och sin kliniska kunskap om patienten. De vanligaste läkemedlen som sattes in var värktabletter, hjärtsviktsmediciner och antidepressiva.

– Jag upplevde hela processen som väldigt positiv, både från patienter och anhöriga. Jag kan varmt rekommendera arbetsformen till mina kollegor. Alla medverkande parter har tjänat på detta och det är ett väl utarbetat och systematiskt arbetssätt. Dessutom kompletterade vi varandra väl i teamet kompetensmässigt. Jag lärde mig till exempel mycket nytt om farmakologi, säger Vibecke Waldow och avslutar med att understryka att läkemedelsgenomgång inte bara handlar om att sätta ut läkemedel utan mer om att optimera behandlingen utifrån ålder och situation.

Läkemedelsgenomgångar är en tjänst som utförs på vårdens uppdrag och tillhandahålls av bl a Apoteket Farmaci. Vill du veta mer så kontakta Maria Landgren på Läkemedelsenheten ([maria.landgren@skane.se](mailto:maria.landgren@skane.se))

2009-04-20

*Expertgruppen Läkemedel och Äldre*

## Läkemedelsboken

**Vissa förändringar av  
distributionssättet!**

För mer information se [www.skane.se/lakemedelsradet/lmboken](http://www.skane.se/lakemedelsradet/lmboken)



## ADRESSÄNDRING

Uppgifter sänds till  
Läkemedelsrådets kansli,  
se adress nedan.  
OBS! Ange även gamla adressen

# B



## Altargo salva 1% – retapamulin

Altargo är en ny antibiotikabaserad lokalbehandling i salvform med indikation impetigo, infekterade skär- och skrubbsår samt sekundärinfekterade sår som blivit sydda. Altargo ska inte användas för att behandla infektioner som man vet eller misstänker är orsakade av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) eftersom det kanske inte har effekt på denna typ av infektion.

Den aktiva substansen retapamulin är ett bakteriostatiskt halvsyntetiskt derivat av pleuromutilin, vilket isolerats genom jäsnings av svampen *Clitopilus passeckerianus*. Substansen verkar genom att hämma bakteriens ribosomer, d v s bakteriens proteinsyntes.

Retapamulin har god in vitro-aktivitet mot streptokocker och stafylokocker, men inte mot enterokocker och gramnegativa bakterier. Ingen resistensutveckling har observerats under behandling i genomförda kliniska studier. In vitro re-

sistens kan uppkomma genom ribosomala mutationer.

Doseringen är utvärtes två gånger dagligen i fem dagar och det behandlade området skall täckas med sterilt förband eller kompress. Preparatet kan ges till patienter från 9 månaders ålder men under 18 års ålder får inte behandlingsytan överstiga 2% av kroppsytan.

Preparatet har godkänts på ovan nämnda indikationer av EMEA och Läkemedelsverket som ett alternativ till annan antibiotikabehandling av i första hand impetigo.

Läkemedelsförmånsnämnden har avslagit ansökan om att preparatet ska ingå i läkemedelsförmånen. Anledningen är risk för ökad övergång från antibiotikafria alternativ, avsaknad av dokumentation angående på vilket sätt preparatet skulle vara kostnadsbesparande för samhället respektive i vilken utsträckning användningen skulle minska systemisk antibiotikabehandling.

Terapigruppens bedömning är att dokumentationen för närvarande är så begränsad att användning inte kan rekommenderas. Jämförande studier har inte utförts mot idag rekommenderad icke antibiotikabaserad behandling och en övergång till antibiotikabaserad terapi i dessa fall är inte önskvärd. Genomförda studier är så pass små att frånvaron av resistensutveckling inte är säkerställd. Användning kan dock övervägas i de fall där alternativet är systemisk antibiotikabehandling. I alla övriga fall är rekommenderad behandling tvätt med tvål och vatten respektive användning av Microcid alternativt Klorhexidin.

*Terapigrupp Hud*

### Referenser:

1. European Public Assessment Report ([www.emea.europa.eu/htmls/human/epar/eparintro.htm](http://www.emea.europa.eu/htmls/human/epar/eparintro.htm)).
2. Läkemedelsförmånsnämndens beslut 1177/2007.
3. Referensgruppens för antibiotikafrågor (RAFs) Rationaldokument: Retapamulin, 2008.

## Spar tid genom att göra rätt från början!

### Hårdare kontroll av Medicinska Underlaget

Försäkringskassan kommer under året att skärpa kontrollen av det Medicinska Underlaget. Detta kan leda till att fler intryg återsänds för komplettering.

Bakgrunden är framförallt att ofullständigt ifyllda Medicinska Underlag leder till stora fördröjningar i utbetalningen av sjukpenningen samtidigt som viktiga dagar i "rehab-kedjan" förbrukas. Om en komplettering behövs förlängs sjukfrånvaron i snitt med 22 dagar (Johansson, Nilsson IFAU Rapport 2008:7).

Det är i första hand intygsskrivande

läkare, och inte Försäkringskassan, som skall komplettera det medicinska i underlaget och detta gör att flera måste återsändas. Om Försäkringskassan kompletterar intryget genom exempelvis egna interna konsultationer med Försäkringsmedicinska Rådgivare (FMR tidigare kallad Försäkringsläkare) kan dennes roll bli oklar för din patient.

Det som i första hand kommer att kontrolleras är att det Försäkringsmedicinska Beslutsstödet följs (se [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)) och om sjukskrivningen varar lång tid än föreslaget måste ruta 9

på underlaget vara ifylld med rimlig förklaring. Vidare kommer man att följa att aktuellt status och nedsättningen av funktionsförmågan, d v s vad patienten inte kan eller får göra, är dokumenterad.

Läkarna på Försäkringskassan (FMR) kommer att lägga mer tid på utbildningsinsatser internt och externt och mindre på att bedöma och komplettera enskilda fall. Ett väl ifyllt intryg spar tid för alla parter eftersom det inte behöver kompletteras.

*Ulf Hallgärde*

*Förbättrad sjukskrivningsprocess i Skåne*