

Information från Läkemedelsverket

ÅRGÅNG 16 • NUMMER 5 • OKTOBER 2005

Behandling och profylax av influenza 9

De tidigare rekommendationerna för behandling av influensa har nu uppdaterats. Vid ett expertmöte, som Läkemedelsverket anordnade tillsammans med Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV), konstaterades att årlig vaccination av medicinska riskgrupper är den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa. De nya rekommendationerna har även kompletterats med ett avsnitt om fågelinfluensa och influensapandemi.

Farmakologisk behandling av depression hos barn och ungdomar 23

Behandlingen av barn och ungdomar med depression är mycket omdiskuterad. Inga antidepressiva läkemedel är godkända för behandling av depression hos barn och ungdomar i Europa, men ibland bedöms ändå farmakologisk behandling vara nödvändig. Rapporter om biverkningar, såsom självmordstankar och utsättningsproblem, har gjort att professionen efterlyst en uppdatering av kunskapsläget.

Erytromycin bör undvikas i tidig graviditet 3

Nya data tyder på att användningen av erytromycin under tidig graviditet innebär en ökad risk för hjärtkärlmissbildning.

Paracetamol kan öka INR vid warfarinbehandling 4

Kombinationen är inte kontraindicerad, men vid underhållsbehandling med paracetamol till warfarinbehandlade patienter bör en intensivare monitorering av INR göras. En ny studie har nu stärkt dokumentationen för detta.

Hexavac dras in tillfälligt 5

EMA har beslutat att som en försiktighetsåtgärd tillfälligt dra tillbaka försäljningstillståndet för kombinationsvaccinet Hexavac på grund av tveksamhet avseende det långvariga vaccinskyddet mot hepatit B.

Spelberoende - en rapporterad biverkan vid parkinsonbehandling 37

En nyligen publicerad artikel beskriver ett plötsligt insättande spelmissbruk hos parkinsonpatienter som behandlats med dopaminagonister.



Nya läkemedel 44

Aftasol (amlexanox)
Aclasta (zoledronsyra)
Ciloxan (ciprofloxacin)
Hexvix (hexaminolevulinat)
Ritalin (metylfenidathydroklorid)
Velcade (bortezomib)

Nya veterinärmedicinska läkemedel 57

Atopica Vet (ciklosporin)
Equilis StrepE (vaccin mot Streptococcus equi)

LFN informerar 61

Fortsatt granskning av blodtrycksläkemedel

Utredningen om blodtrycksläkemedlens subvention går vidare in i en ny fas.

Beviljad subvention för Ritalin

Ritalin, som används vid behandling av ADHD, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Beviljad ansökan för Emselex

Emselex, som används vid behandling av överaktiv blåsa, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Begränsad subvention för Elidel

Eksemläkemedlet Elidel ska ingå i förmånerna med vissa begränsningar.

Innehåll

Observanda

Erytromycin bör undvikas under tidig graviditet....	3
Paracetamol kan öka INR vid warfarinbehandling— en dåligt (?) känd interaktion?	4
Ketamin narkotikaklassat	4
Kombinationsvaccinet Hexavac dras in tillfälligt – Nationella aspekter.....	5
EMA avslutar säkerhetsgenomgång av coxiber	5
Påminnelse om att varningstriangeln försvinner	6
Ordinera extempore via e-recept nu möjligt	6
Fosamax och utbytbarhet	7
Läkemedelsverket och Svenska Farmakopékommittén inbjuder till Farmakopédag	8

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel — <i>Behandlingsrekommendation</i>	9
--	---

Farmakologisk behandling av depression hos barn och ungdomar – en uppdatering av kunskapsläget – <i>Behandlingsrekommendation</i>	23
---	----

Farmakologisk behandling av depression hos barn och ungdomar – en uppdatering av kunskapsläget – <i>Bakgrundsdokumentation</i>	29
--	----

Uppdatering av SBU-rapport ”Effekten av behandling med farmaka vid depression hos barn och ungdomar”	29
--	----

Fluoxetin vid egentlig depression hos barn och ungdomar.....	33
---	----

Självordsrelaterat beteende vid antidepressiv farmakologisk behandling av barn och ungdomar....	35
--	----

Biverkningsnytt

Spelberoende - en rapporterad biverkan vid Parkinsonbehandling.....	37
Biverkningsarbetet år 2004	38

Läkemedelsmonografier

Aclasta (zoledronsyra)	44
Aftasol (amlexanox)	47
Ciloxan (ciprofloxacin)	48
Hexvix (hexaminolevulinat)	50
Ritalin (metylfenidathydroklorid)	51
Velcade (bortezomib)	54

Veterinärmedicinska läkemedel

Atopica vet. (ciklosporin)	57
Equilis StrepE (vaccin mot Streptococcus equi)...	59

Läkemedelsförmånsnämnden informerar

Fortsatt granskning av blodtrycksläkemedel	61
LFN beviljar subvention för Ritalin	61
LFN beviljar ansökan för Emselex	62
Begränsad subvention för Elidel	62
Snabbare nyheter med LFN:s nyhetstjänst	63
Snabbguide till LFN:s beslut	63

Biverkningsblanketter

Rapportering av läkemedelsbiverkningar.....	64
---	----



LÄKEMEDELVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Information från LäkeMedelsverket
Box 26, 751 03 Uppsala
Telefon 018-17 46 00
Telefax 018-54 85 66

Ansvarig utgivare:
Gunnar Alvan

Redaktion:
Björn Beermann, Christina Brandt,
Jowan Resul och Kristina Bergström.

Ytterligare exemplar kan rekvireras från:
Enheten för läkemedelsinformation och
läkemedel i användning

ISSN 1101-7104
AB Danagårds Grafiska 2005

Erytromycin bör undvikas under tidig graviditet

Erytromycin är ett antibiotikum, som har funnits och använts i Sverige sedan 1950-talet och f.n. finns två produkter på marknaden: Ery-Max (AstraZeneca) och Abbotcin (Abbott). En ny studie från det svenska medicinska födelseregistret tyder på att användning av erytromycin under tidig graviditet innebär en ökad risk för hjärtkärlmissbildning (1). Resultatet bör tolkas försiktigt, eftersom påverkan av samverkande faktorer inte helt kan uteslutas genom studiens design.

Bakgrund

Under perioden 1995 till 2002 inkluderades totalt 677 028 barn i det medicinska födelseregistret. Erytromycin hade använts av 1 844 mödrar under tidig graviditet. Av dessa mödrar föddes 31 barn med en hjärtkärlmissbildning mot förväntat 17 (där det förväntade värdet beräknats utifrån den totala förekomsten av hjärtkärlmissbildning bland alla födda barn).

Eftersom det inte kan uteslutas att en ökad förekomst av hjärtkärlmissbildning skulle kunna förklaras av den bakomliggande infektionssjukdom, som var anledning till behandling med erytromycin, gjordes motsvarande analys på mödrar, som behandlats med V-penicillin i tidig graviditet (9 110 barn). Av dessa mödrar föddes 84 barn med hjärtkärlmissbildning mot förväntat 85, dvs. penicillinbehandlingen var inte förenad med ökad risk för hjärtkärlmissbildning.

Finns någon tänkbar orsaksförklaring?

Nya studier har visat att erytromycin kan blockera en specifik kaliumkanal (uttryckt av hERG – human ether a-go-go related gene), som är av stor betydelse för reglering av hjärtats rytm (2–4). Både i experimentella modeller (5–6) och i en stor klinisk studie (7) har denna egenskap hos erytromycin visat sig kunna ge upphov till ökad risk för ventrikulär arytmi hos vuxna.

Djurstudier har visat att läkemedel som blockerar hERG-kanalen ger upphov till hjärtkärlmissbildningar, sannolikt som en följd av arytmi hos det omogna embryohjärtat under en period då hjärtkärlutvecklingen pågår (8–10). Liknande effekter har setts i djurstudier med andra makrolider än erytromycin, men humandata saknas.

Det finns få data hos människa avseende exponering för erytromycin senare i graviditeten (efter graviditetsvecka 12–13), men den troliga mekanismen talar för att risken för hjärtpåverkan då är mindre.

Läkemedelsverkets bedömning

Erytromycin har funnits tillgängligt mycket länge och sannolikt använts av många gravida kvinnor. Produktresumé och FASS-text för erytromycin har hit-

tills haft följande lydelse: 'Inga kända risker vid användning under graviditet'. Läkemedelsverket anser att den nya studien tillsammans med en möjlig mekanistisk förklaring ger belägg för att det kan finnas en ökad risk vid användning under tidig graviditet och att detta utgör skäl för att, om det inte är absolut nödvändigt, undvika användning av erytromycin då.

Detta innebär att samma grad av försiktighet rekommenderas för erytromycin, som redan gäller för andra makrolider, där djurdata tyder på risk. Produktinformationen för läkemedel som innehåller erytromycin kommer att uppdateras snarast.

Då kunskapen om fostereffekter är begränsad för de flesta antibiotika, måste en noggrann risk/nytta värdering göras inför behandling i tidig graviditet, där behovet av behandling av den gravida kvinnan vägs mot risken för fosterpåverkan.

Frågan om antibiotikabehandling under graviditet kommer att bli föremål för ett expertmöte på Läkemedelsverket under hösten 2005.

Referenser

- Källén BA, Otterblad-Olausson P, Danielsson B: Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20(2):209–214.
- Webster R, Leishman D, Walker D. Towards a drug concentration effect for QT prolongation and torsades de pointes. *Current Opinion Drug Discovery Develop* 2002;5:116–26.
- Volberg WA, Koci BJ, Su W, et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:320–7.
- Stanat SJ, Carlton CG, Crumb WJ Jr, Agrawal KC, Clarkson CW. Characterization of the inhibitory effects of erythromycin and clarithromycin on the HERG potassium channel. *Mol Cell Biochem* 2003;254:1–7.
- Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early after depolarizations and torsades de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:218–25.
- Hondeghem LM, Hoffmann P. Blinded test in isolated female rabbit heart reliably identifies action potential prolongation and proarrhythmic drug importance of triangulation, reverse use dependence, and instability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:1–3.
- Ray et al. Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089–96).
- Sköld AC, Wellfelt K, Danielsson BR. Stage-specific skeletal and visceral defects of the I(Kr)-blocker almokalant: further evidence for teratogenicity via a hypoxia-related mechanism. *Teratology* 2001;64: 292–300.
- Danielsson BR, Sköld AC, Azarbayjani F. Class III antiarrhythmics and phenytoin: teratogenicity due to embryonic cardiac dysrhythmia and reoxygenation damage. *Curr Pharm Des* 2001;7: 787–802.
- Sköld AC, Danielsson C, Linder B, Danielsson BR. Teratogenicity of IKr-blocker cisapride: relation to embryonic cardiac arrhythmia. *Reprod Toxicol* 2002;16:333–42.

Paracetamol kan öka INR vid warfarinbehandling — en dåligt (?) känd interaktion?

Läkemedelsverket har nyligen fått information från sjukvården om att man inte kände till att paracetamol, basläkemedlet för smärtbehandling av patienter som står på warfarin, interagerar med warfarin. Interaktionen beskrevs i Information från Läkemedelsverket år 2000 (1) och på verkets hemsida. Slutsatsen i artikeln var att

”Paracetamol i underhållsbehandling i dos minst 1,5 g per dag i minst fem dagar kan ge ökad anti-coagulation hos warfarinbehandlade patienter. Kombinationen är inte kontraindicerad men en intensivare monitorering av INR bör ske vid in- och utsättning av underhållsbehandling med paracetamol till dessa patienter.”

Interaktionen framhålls i produktresuméerna och bipacksedlarna för såväl warfarin som för paracetamolpreparat.

Troligen är interaktionen av farmakodynamisk (2) och inte av farmakokinetisk (3) natur. Det har visats att den toxiska paracetamolmetaboliten N-acetyl-para-benzoquininimin hämmar enzymer i K-vitamincykeln, framför allt vitamin-K-beroende-gammakarboxylas (3).

Dokumentationen har nu stärkts ytterligare då dokumentationen fram till nyligen utgjorts av observationsstudier, fallbeskrivningar och studier på friska försökspersoner. En ny dubbelblind, cross-over paracetamol-placebostudie (4) har publicerats i vilken elva välkontrollerade warfarinbehandlade patienter

(INR 2–3) inkluderades. Patienterna randomiserades till placebo två veckor, wash-out under minst två veckor, 1 g paracetamol × 4 två veckor alternativt behandling i motsatt ordning.

Under paracetamolperioden hade INR ökat redan efter fyra dygn $0,6 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) och ökningen bestod under tvåveckorsperioden medan INR inte förändrades under placeboperioden. Maximal INR var $3,47 \pm 0,75$ respektive $2,61 \pm 0,40$ ($p < 0,001$) och INR var >3 hos nio respektive tre patienter under de två perioderna ($p < 0,03$). På grund av INR $>3,5$ vid två konsekutiva prov avbröts behandlingen med paracetamol hos tre patienter men hos ingen under placebobehandlingen.

Den nya studien stärker ytterligare behovet av tätare monitorering av INR vid behandling med höga doser paracetamol under mer än tre dagar av warfarinbehandlade patienter.

Litteratur

1. Dahlqvist R. Paracetamol interagerar med warfarin. Information från Läkemedelsverket 2000;6:3.
2. Kwan D, Bartle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Clin Pharmacol, 1999;39:68–75.
3. Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, et al. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. Thromb Haemost, 2004;92:797–802.
4. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, et al. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. Br J Clin Pharmacol, 2005;59:371–4.

Ketamin narkotikaklassat

Sedan den 1 juli 2005 är läkemedelssubstansen ketamin klassificerat som narkotika. Orsaken är bl.a. ett ökat antal signaler om missbruk. Narkotikaklassningen innebär speciella restriktioner vad gäller bl.a. import och export av substansen.

Ketamin används främst för induktion och underhåll av anestesi vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp. Ketamin bör endast administreras under uppsikt och i närvaro av anestesilog. Någon förskrivning till patient sker ej.

Antalet signaler om missbruk av substansen ketamin har ökat kraftigt under framförallt våren 2005. Ketamin är idag klassificerat som narkotika i bl.a. Belgien, Frankrike, Irland, Grekland och USA.

Regeringen har genom förordning föreskrivit om ändring i förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika att substansen ketamin skall införas under rubriken ”smärtstillande medel”. Innebörden av förordningen är således att ketamin klassificeras som narkotika.

Förordningen trädde i kraft den 1 juli. Ketamin skall tillhöra svensk narkotikaförteckning IV och som en följd därav kommer import- och exportcertifikat krävas för substansen. Föreskriften om förteckningar över narkotika (LVFS 1997:12, omtryckt genom LVFS 2000:7 och därefter ändrad genom LVFS 2001:4, 2002:4 samt 2004:2) har genom LVFS 2005:5 kompletterats med ketamin.

Kombinationsvaccinet Hexavac dras in tillfälligt – Nationella aspekter

Hexavac är ett kombinationsvaccin som ges mot sex olika sjukdomar: difteri, stelkramp, kikhosta, polio, *Haemophilus influenzae* b-infektion och hepatit B. Efter beslut i den europeiska läkemedelsnämnden (CHMP) kommer vaccinet, som en försiktighetsåtgärd, att tillfälligt dras tillbaka, eftersom otillräckligt långtidsskydd mot hepatit B har konstaterats i vissa fall. Beslutet beror däremot ej på oro för biverkningar. Någon misstanke om försämrad skyddseffekt mot de övriga sjukdomarna finns inte.

Vaccinet, som tillverkas av Sanofi Pasteur MSD, har varit godkänt i hela EU sedan år 2000. Det har använts i begränsad omfattning i Sverige och har givits till barn som bedömts löpa ökad risk att smittas med hepatit B.

De flesta barn vaccineras i Sverige med kombinationsvacciner som innehåller komponenter som skyddar mot fem olika sjukdomar (s.k. pentavalenta vacciner, Pentavac, Infanrix-Polio + Hib).

Vaccin mot hepatit B ingår inte i dessa men de ger skydd mot övriga fem sjukdomar som nämns ovan.

Orsaken till indragningen är att man i nya kliniska studier upptäckt att hepatit B-komponenten i Hexavac inte alltid ger upphov till det förväntade immunsvaret. Därigenom kan vaccinet skyddseffekt på lång sikt bli otillräcklig. Någon säker förklaring har

inte kunnat identifieras, men tillverkaren har inlett en översyn av tillverkningsprocessen för hepatit B-komponenten i vaccinet. I avvaktan på att detta sker och ytterligare studier genomförs, dras produkten under en tid tillbaka från marknaden i hela EU.

Ett liknande kombinationsvaccin, Infanrix hexa, godkändes i EU år 2000 och används i Sverige på motsvarande sätt som Hexavac. Detta vaccin finns fortfarande tillgängligt. Likaså finns de pentavalenta vaccinerna tillgängliga och kan användas. Om behov av skydd mot hepatit B föreligger kan dessa kombinerats med vaccin, som enbart innehåller hepatit B-komponenten.

Risken för hepatit B-smitta i Europa är i allmänhet liten och några sjukdomsfall som tecken på utebliven effekt av Hexavac har inte inträffat. Eftersom det är det långsiktiga skyddet mot hepatit B som bedömts vara osäkert finns det ingen omedelbar risk för barn som vaccinerats med Hexavac. Frågorna beträffande långtidsskyddet och eventuellt behov av en förnyelsesdos kommer emellertid att följas upp i ett program som ska utarbetas av tillverkaren.

De barn som hunnit påbörja men ej avslutat vaccinationsserien med tre doser bör erbjudas alternativt vaccin när återstående dos/doser skall ges.

Mer information finns på vår webbplats, www.mpa.se.

EMA avslutar säkerhetsgenomgång av coxiber

Läkemedelsverket har vid upprepade tillfällen under det senaste året publicerat ny information om biverkningar av coxiber. En genomgång av säkerheten har nu avslutats i europasamarbetet.

Perifer arteriell kärlsjukdom har nu tillkommit som kontraindikation (dvs. läkemedlet skall ej användas) vid behandling med coxiber. Sedan tidigare är hjärt/kärlsjukdomar såsom angina pectoris (kärlkramp), hjärtinfarkt, hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV) samt stroke kontraindicerade.

För alla coxiber införs varning för överkänslighetsreaktioner och sällsynta men allvarliga hudreaktioner. Vanligen inträffar dessa reaktioner under den första behandlingsmånaden. Risken bedöms vara ökad för patienter med tidigare läkemedelsallergi.

Den tidigare påbörjade utvärderingen av speciellt kardiiovaskulär säkerhet för vissa äldre NSAID-läkemedel (smärtstillande och antiinflammatoriska läkemedel) fortsätter.

Påminnelse om att varningstriangeln försvinner

Enligt vad Läkemedelsverket tidigare har informerat avvecklas varningstriangeln som har funnits på vissa läkemedelsförpackningar. Bipacksedlarna för de flesta läkemedel kommer att tillföras en text som betonar vikten av att patienten inför bilkörning själv bedömer sin körförmåga, oavsett vilket läkemedel han eller hon använder. Ändringen i märkningsföreskriften (LVFS 1994:11, ändrad och omtryckt genom LVFS 1995:11) började gälla från och med 1 juli 2005. Under en övergångsperiod kan varningstriangeln existera parallellt med den varnande texten i bipacksedeln.

Många trafikfarliga läkemedel har haft en varningsmärkning i form av en röd varningstriangel på läkemedelsförpackningen. Människor reagerar emellertid mycket individuellt på läkemedel. Vissa klarar att köra bil utan problem fastän de använder ett läkemedel med varningstriangel, medan andra kan få körförmågan nedsatt av ett läkemedel utan varningstriangel. Problemet med denna märkning har varit att de som använt ett läkemedel utan varningstriangel invaggats i en falsk trygghet då även dessa läkemedel kan påverka körförmågan. Därtill är enligt svensk lag varje individ själv ansvarig för att bedöma om han eller hon är i dugligt skick att ge sig ut i trafiken.

Viktigt att själv bedöma hur läkemedlet påverkar körförmågan

För att nyansera informationen om hur läkemedel påverkar körförmågan, tas märkningen med varningstrianglar bort. Istället kommer följande allmänna varningstext att införas i bipacksedeln:

”Du är själv ansvarig för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbeten som kräver skärpt vaksamhet. En av faktorerna som kan påverka din förmåga i dessa avseenden är användning av läkemedel på grund av deras effekter och/eller biverkningar. Beskrivning av dessa effekter och biverkningar finns i andra avsnitt. Läs därför all

information i denna bipacksedel för vägledning. Diskutera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.”

I princip alla läkemedel kommer att föras med varningstexten. Undantagna är vitaminer, mineraler och de flesta läkemedel avsedda för lokalbehandling – en fullständig lista över undantagna preparat finns tillgänglig på Läkemedelsverkets webbplats, www.mpa.se.

Liksom tidigare är det viktigt att förskrivare informerar sina patienter om vikten av att läsa bipacksedeln inför användning av läkemedlet.

Exempel på situationer då reaktionsförmågan är nedsatt

Generellt gäller att alla individer reagerar olika på läkemedel, men risken för att reaktionsförmågan påverkas negativt är störst i början av en ny eller ändrad läkemedelsbehandling. Dåsighet, trötthet eller yrsel, påverkad syn eller hörsel, koncentrationssvårigheter, minnesstörningar, stress eller hyperaktivitet är exempel på faktorer som kan försämra körförmågan.

Övergångsperiod mellan 1 juli 2005 och 31 december 2006

Den ändrade föreskriften trädde i kraft den 1 juli 2005. Under en övergångsperiod kan varningstriangeln existera parallellt med den varnande texten i bipacksedeln. Senast den 31 december 2006 ska varningstriangeln vara borta från marknaden. Vid denna tidpunkt ska samtliga läkemedel (med vissa undantag, se ovan) ha den nya varningstexten införd i bipacksedeln.

Ytterligare information

Mer information samt ”Frågor & svar” för allmänheten finns på Läkemedelsverkets webbplats www.mpa.se, Apotekets webbplats www.apoteket.se och FASS webbplats www.fass.se.

Ordinera extempore via e-recept nu möjligt

Nu kan man ordinera extemporeläkemedel via e-recept. Då extempore kan vara olika typer av produkter (krämer/kapslar etc) har Apoteket skapat ett generiskt varugrupsnummer för extemporeläkemedel, Vnr 660000 Extempore e-förskrivning. Varunumret finns i journalsystemets varuregister, förutsatt att varuregistret är uppdaterat. Beredningens komposition, förpackningsstorlek, antal förpackningar samt dose-

ringen anges i doseringsfältet (max 254 tecken). Mer detaljerad information om extemporeförskrivning via e-recept finns i särtrycket, ”Licens eller extempore när FASS inte räcker till”, från Apoteket.

OBS! Detta generiska extempore (varunumret) varunummer gäller enbart de beredningar som inte har något eget varunummer i varuregistret.

Fosamax och utbytbarhet

Läkemedelsverket fattade den 2 mars 2005 beslut om utbytbarhet för produkter innehållande alendronat. Beslutet fattades utifrån en bedömning av medicinsk likvärdighet och avsåg följande produkter:

Alendronat tablett 10 mg

Alenat, tablett 10 mg	Arrow Generics Ltd
Alendronat TEVA, tablett 10 mg	Teva Generics Sweden AB
Fosamax, tablett 10 mg	Merck Sharp & Dohme BV
Fosamax, tablett 10 mg	Orifarm AB

Alendronat tablett 70 mg

Alenat Veckotablett, tablett 70 mg	Arrow Generics Ltd
Fosamax Veckotablett, tablett 70 mg	Merck Sharp & Dohme BV
Fosamax Veckotablett, tablett 70 mg	Orifarm AB

Beslutet överklagades av Merck Sharp & Dohme (MSD). Den juridiska konsekvensen blev att Läkemedelsverkets beslut avseende MSD:s två produkter inte trädde ikraft. Under tiden för den rättsliga prövningen eller till dess att ytterligare generika eller parallellimporterade produkter tillförs grupperna kommer de därför ha följande utformning:

Alendronat tablett 10 mg

Alenat, tablett 10 mg	Arrow Generics Ltd
Alendronat TEVA, tablett 10 mg	Teva Generics Sweden AB
Fosamax, tablett 10 mg	Orifarm AB

Alendronat tablett 70 mg

Alenat Veckotablett, tablett 70 mg	Arrow Generics Ltd
Fosamax Veckotablett, tablett 70 mg	Orifarm AB

Om en förskrivare på ett recept anger Fosamax kan apoteket välja Fosamax från Orifarm (parallellimport) eller MSD. Väljer apoteket Fosamax Orifarm kan byte ske mot ett generika i aktuell utbytesgrupp. Fosamax Orifarm kan däremot inte expedieras då den för närvarande inte tillhandahålls. Vill förskrivaren förhindra utbyte kan det ske genom att skriva Fosamax + företagsnamn och sedan signera i rutan "Får ej bytas ut".

Vid förskrivning av elektroniska recept avses alltid en förpackning från ett specifikt företag. Vissa journalsystem har inte Fosamax Orifarm såsom valmöjlighet då denna inte tillhandahålls. Förskrivs Fosamax MSD kan farmaceuten av juridiska skäl inte göra något utbyte, utan kontakt med läkare, eftersom Fosamax MSD idag inte finns med i utbytesgrupperna.

Läkemedelsverket och Svenska Farmakopékommittén inbjuder till Farmakopédag måndag 5 december 2005

*Vi kommer att informera om nyheterna i Europafarmakopén.
Vi tar även upp vad som pågår inom det Internationella Harmoniseringsarbetet.*

Datum

Måndagen den 5 december 2005

Tid

09.00–16.30

Plats

Dragarbrunn, Atrium konferens, Dragarbrunnsgatan 46, Uppsala

Anmälan

Anmälningssblankett finns på vår webbplats, www.mpa.se.

Skicka, faxa eller e-posta in anmälningssblanketten.

Den ska vara Läkemedelsverket tillhanda senast den 14 november 2005.

Avgift

Faktura på anmälningssbeloppet 1150 kr (inkl. moms 280 kr) kommer att skickas ut efter mottagen anmälan. I avgiften ingår för- och eftermiddagskaffe samt lunch. Skicka in din anmälan så snart som möjligt. Bekräftelse och faktura kommer att skickas ut.

Information

För mer information, kontakta Malin Eriksson

E-post: malin.eriksson@mpa.se

Tel: 018-17 26 70

Du är välkommen att sända in önskemål om informationspunkter samt farmakopéfrågor Du vill diskutera och ha svar på. Dessa vill vi ha senast den 14 november, då vi fastställer det slutliga programmet. Sprid gärna informationen till andra som kan vara intresserade.

Välkommen!

Preliminärt program

09:00–12:00

Presentation av nyheter i Europafarmakopén

(edition 5, impurities, pilotprojektet väg 4, planering 6:e editionen m m)

Presentation av det europeiska farmakopésamarbetet nationellt och internationellt, svensk representation.

Certifieringsprogrammet; nyheter

Frågor och diskussion

12:00–13:00

Lunch

13:00–16:30

Internationella harmoniseringsarbetet.

Vacciner - från arbetet i vaccingruppen.

Alternativa mikrobiologiska metoder.

Brytbarhet av tablett.

Frågor och diskussion.

Slutligt program fastställs med utgångspunkt från deltagarnas önskemål!

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

– Behandlingsrekommendation

Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna. Ytterligare ansträngningar för att öka vaccinationerna i Sverige behövs, konstaterades vid ett expertmöte, som Läke-medelsverket anordnade i samarbete med Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) den 31 augusti 2005. Antivirala läkemedel är ett komplement, men ersätter inte vaccination. En uppdatering av tidigare rekommendationer har gjorts och avsnitt om fågelinfluensa och samhällets planering för en kommande influensapandemi har tillfogats.

Bakgrund

Influensa är en virusorsakad luftvägsinfektion som sprider sig snabbt och ger upphov till omfattande epidemier. I tempererade klimat uppträder sjukdomen företrädesvis under vinterhalvåret som relativt kortvariga (6–16 veckor) utbrott av varierande svårighetsgrad. Andelen sjuka i befolkningen varierar vanligen mellan 2 och 15 %, vilket innebär att cirka 175 000 till 1,3 miljoner människor i Sverige drabbas av influensa varje säsong. Den högsta incidensen ses i regel bland barn och ungdomar, som också står för en stor del av smittspridningen. Komplikationer, främst sekundär bakteriell pneumoni, drabbar däremot huvudsakligen patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom och äldre personer. Personer som tillhör dessa ”riskgrupper” kräver oftare sjukhusvård och står också för en väsentlig del av den ökade dödlighet som ses i samband med influensa. Närmare 90 % av influensarelaterade dödsfall inträffar hos personer över 65 års ålder. Under vintrar med hög influensaaktivitet registreras i Sverige upp till cirka 4 000 fler dödsfall än under motsvarande tidsperioder utan laboratorieverifierad influensa. Trots att influensa hos för övrigt friska ungdomar och vuxna i regel är en självbegränsande sjukdom, ger den upphov till en betydande morbiditet med omfattande sjukfrånvaro från skolor och arbetsplatser.

Influensavirus är ett RNA-virus tillhörande familjen orthomyxovirus och förekommer i tre typer – A, B och C. Sjöfåglar är naturlig värd för influensa A och många djurslag kan infekteras med vissa av de många subtyper av influensa A som finns hos fåglar, medan influensa B och C har människa som huvudsaklig värd. Influensa A och B orsakar epidemier, medan influensa typ C vanligen ger en lindrig övre luftvägsinfektion och därför sällan diagnostiseras. Influenzavirus har två ytantigener: hemagglutinin (H) som binder virus till receptorer på cellytan och neuraminidas (N) som är av betydelse för frisättningen av nybildade viruspartiklar från den infekterade cellen. Det finns 16 olika H- och nio olika N-typer hos fåglar. Dessa kan kombineras till mer än 80 s.k. subtyper. Tre (H1N1, H2N2, H3N2) har givit upphov till omfattande epidemier hos människor. Båda antigenerna undergår kontinuerligt förändringar, vilket är orsak till de årliga influensaepidemierna. Förändringarna sker genom ansamling av punktmutationer i gener som kodar för influensavirus ytpoteiner (antigen

drift). Vid större förändringar med byte av hela gener (antigen skifte) uppstår ett virus som är helt genetiskt skilt från tidigare cirkulerande stammar. Utbyte av gener mellan arter kan ske om ett däggdjur, oftast gris, infekteras samtidigt med ett fågelvirus och ett virus från människa. Även direkt överföring av intakt gris- eller fågelvirus till människa har förekommit. Hittills har direktöverförda fågelinfluensavirus inte haft kapacitet att smitta mellan människor i stor skala. Om ett antigen skifte inträffar och den nya virus-typen har förmåga att smitta effektivt mellan människor uppkommer epidemier med global utbredning (pandemier).

Under de senaste seklerna har det förekommit mellan tre och fem influensapandemier per århundrade. De mest kända under 1900-talet är Spanska sjukan (H1N1, 1918), Asiaten (H2N2, 1957) och Hongkong (H3N2, 1968). Spanska sjukan var den svåraste, med en insjuknandefrekvens på 40–60 %. Drygt 1 % av de sjuka avled, vilket resulterade i 20–40 miljoner dödsfall över världen. Virus överfördes troligen från fågel till gris, och därefter till människa. De övriga två pandemierna har orsakats av virus som innehållit genfragment från både humana virus och fågelvirus. Den senaste pandemin 1977 blev mycket mild, och orsakades av H1N1. Både H1N1 och H3N2 har fortsatt att cirkulera och ger årliga utbrott. Då det snart är 30 år sedan en ny subtyp introducerades, kan en ny pandemi förväntas drabba jorden inom de närmaste decennierna. För närvarande cirkulerar ett högpotogent fågelvirus (H5N1) bland tama och vilda fåglar i Sydostasien och Ryssland, s.k. aviär influensa. Hittills har mer än 100 kliniska fall av fågelinfluensa H5N1 konstaterats hos människa och dödligheten har varit mer än 50 % (för aktuell information www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en). Majoriteten av dessa fall hade varit i kontakt med sjuka fåglar. Ingen effektiv smittspridning mellan människor har uppkommit trots att virus har funnits i området sedan 1997, men seroepidemiologiska studier saknas. Det är osäkert hur stort pandemihot H5N1 utgör. De kända pandemierna har orsakats av influensavirus med H1, H2 eller H3. Asiatens virus (H2) försvann 1968, och en stor del av jordens befolkning saknar skydd mot detta virus. Möjligen är en återkomst av H2 det största hotet för närvarande. Eftersom influensa B endast undergår små förändringar har den

inte samma förmåga som influensa A att åstadkomma stora epidemier.

Influensa A och B ger samma kliniska sjukdomsbild (se nedan). Influenzavirus replikerar i luftvägsepitetet men därifrån infekteras även monocyter-makrofager som förs till blodbanan. I dessa produceras mycket lite virus, men immunsvaret stimuleras varvid cytokiner frisätts, vilket ger upphov till de typiska influensasymtomen. Smittspridningen mellan människor är mycket snabb och sker via dropp/aerosol- och kontaktsmitta. Inkubationstiden är kort – en till tre dagar. Virusutsöndringen är störst från ett dygn före till två dygn efter insjuknandet, men kan pågå ytterligare några dagar. Barn med förstagångsinsjuknande utsöndrar virus under längre tid. Mängden virus som utsöndras samvarierar hos immunfriska individer med febern.

Epidemiologisk övervakning med typning av virus

Influenzavirus förekommer vanligen i cirka sex till 16 veckor under epidemitid. Epidemiuvecklingen är olika år från år. De flesta sjukdomsfallen inträffar inom fem till tio veckor efter det att de första fallen har diagnostiserats, varefter aktiviteten avtar. Den epidemiologiska anamnesen är väsentlig vid diagnostik av influensa. Övervakning av det epidemiologiska läget nationellt och lokalt är därför viktig.

Sedan vintersäsongen 1999–2000 rapporterar cirka 2 % av Sveriges distrikts/familjeläkare till landstingens smittskyddsläkare hur många av veckans patienter som haft misstänkt influensa. De mikrobiologiska laboratorier som utför influensadiagnostik rapporterar veckovis antalet influensadiagnoser. Insamlade data sammanställs vid Smittskyddsinstitutet (SMI) i en veckorapport som publiceras på SMIs webbplats, www.smittskyddsinstitutet.se. SMI rapporterar också veckovis data från Sverige till Världshälsoorganisationen (WHO, www.who.int) och European Influenza Surveillance Scheme (EISS, www.EISS.org).

Även typningen av influenzavirus är av stor betydelse, särskilt i början av en epidemi. Att karaktärisera aktuella virusisolat kan ses som en viktig beredskapsåtgärd, dels för att tidigt upptäcka eventuella avvikelser från de stammar som ingår i aktuellt vaccin, dels för att så tidigt som möjligt kunna avgöra om en ny stam kommit till landet.

Faktaruta 1. Målgrupper för vaccination

Socialstyrelsens allmänna råd avseende influensavaccination [SOSFS 1997:21 (M)].

Vaccination anges vara av värde för följande grupper:

- Patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom, i synnerhet de med hjärtsvikt och nedsatt lungfunktion.
- Personer över 65 års ålder. Indikationen ökar med stigande ålder och vid underliggande kronisk sjukdom.

Även patienter med andra kroniska sjukdomar som diabetes mellitus eller gravt nedsatt infektionsförsvar (av sjukdom eller medicinering) kan rekommenderas vaccination mot influensa, men värdet av vaccinationen är ej lika väl dokumenterat som för de ovan nämnda grupperna. All vaccination är frivillig och görs efter individuell ställningstagande.

Profylax

Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna (se Faktaruta 1). Antivirala läkemedel är ett komplement, men ersätter inte vaccination. Vaccination är det mest kostnadseffektiva sättet att förebygga och minska de skadliga verkningarna av influensa.

Vacciner

För närvarande används inaktiverade influensavacciner, som innehåller två influensa A-stammar och en influensa B-stam (trivalent). De stammar som ingår utväljs årligen av WHO och anpassas efter cirkulerande stammar. Valet av influensastammar måste göras minst sex månader före vaccinationsstart på grund av produktionstiden. Vaccinet framställs genom virusodling i befruktade hönsägg. Virus inaktiveras, sönderdelas och renas så att framför allt ytproteiner ingår i vaccinet. Det finns för närvarande två vaccintyper, ”splitvaccin” och ”subunitvaccin”. I subunitvaccinen har ytantigenerna hemagglutinin och neuraminidas ytterligare framrenats. De är i princip likvärdiga, men viss tveksamhet avseende immunogeniciteten av subunitvaccin hos barn <4 år finns, och ytterligare studier pågår. Dessutom finns ett subunitvaccin med immunstimulerande tillsats (adjuvans) godkänt för vaccination av personer över 65 år. Oavsett vaccintyp rekommenderas en dos till vuxna och två doser till barn <3 år. Vaccinationens skyddande effekt mot de ingående influensastammarna kvarstår cirka ett år.

Den årliga framställningen av influensavaccin kräver enorma kvantiteter av ägg (~350 miljoner globalt) och är tidsödande. Det tar flera månader att ta fram tillräcklig mängd vaccin. Därför har man utvecklat tekniker för att odla influenzavirus i cellkulturer för vaccinfremställning (1). Detta innebär potentiella fördelar eftersom framställningen kan ske oberoende av tillgången på hönsägg. Två cellodlade vacciner är på väg att introduceras på marknaden.

Ett levande influensavaccin som administreras intranasalt (FluMist) har nyligen godkänts i USA för barn >5 år och vuxna <49 år (2). Vaccinet odlas på ägg och innehåller försvagade virusstammar som inte kan replikera vid den temperatur som råder i de nedre luftvägarna. Kliniska studier i de medicinska riskgrupperna pågår.

Ett vaccin för en pandemisk influensa kommer att skilja sig i flera avseenden från de vacciner som produceras idag för de årliga utbrotten. Ett pandemivaccin kommer bara att innehålla en virustyp (monovalent). Sannolikt kommer det att innehålla adjuvans så att mängden vaccinantigen kan reduceras. Den tillgängliga mängden vaccinantigen kommer därigenom att räcka till fler individer. För att uppnå skyddseffekt krävs troligen att två doser ges med några veckors mellanrum.

Skyddseffekt av vacciner

Det tar upp till två veckor att utveckla skydd efter vaccination. En nackdel med dagens influensavacciner är det kortvariga och subtypspecifika skyddet. Ny vaccination måste därför genomföras inför varje influensasäsong. Senare års studier har visat att effekten av vaccination på mortalitet förstärks hos personer som vaccineras årligen (3). Flera faktorer styr vaccinationseffekten. De två viktigaste är:

- Överensstämmelsen mellan epidemiskapande stam och den/de som ingår i vaccinet. Vanligen (9 influensasäsonger av 10) är den god, men vissa år är den inte optimal. Det medför att vaccinets skyddseffekt mot influensa blir lägre och flera genombrott av sjukdomen inträffar.
- Värdfaktorer såsom hög ålder och olika former av nedsatt immunförsvar ger sämre vaccinskydd.

Skyddseffekten av influensavaccination har på grund av ovanstående faktorer i kliniska studier varierat mellan 0 och 90%! För personer under 65 år med normalt immunförsvar anges ett genomsnittligt skydd mot laboratorieverifierad influensa på 60–80%, medan effekten mot klinisk influensa är betydligt lägre. Skyddseffekten mot influensainsjuknande är betydligt sämre hos äldre individer. Emellertid har vaccination visats resultera i 50–70% minskning av risken för pneumoni, 30–70% reduktion av behovet av sjukhusvård och 30–50% av dödlighet hos personer med ökad risk för komplikationer ("riskgrupper"). Angivna procentsiffror för riskminskningen av komplikationer gäller den relativa riskreduktionen. Den absoluta riskreduktionen varierar med influensasjukdomens prevalens, virus patogenicitet och stamanpassningen i vaccinet. I en nyligen publicerad metaanalys av influensavaccination av äldre personer var skyddseffekten mot komplikationer lägre, men fortfarande signifikant (3B). Resultat från andra studier, inklusive en ännu opublicerad i Stockholm, tyder på att influensavaccinets effektivitet avseende att förhindra död är betydligt lägre (15–20%) än tidigare beräknat. Befintliga data har sannolikt övertolkats, men ytterligare analyser och nya studier behövs för att klarlägga vaccinationseffekten mot död.

Uppskattningsvis hör 1,8 miljoner människor i Sverige till de av Socialstyrelsen definierade riskgrupperna för komplicerad influensasjukdom. I vilken utsträckning dessa grupper årligen vaccinerar varierar mellan landstingen. Vaccinationstäckningen i 18

undersökta landsting avseende personer ≥ 65 år varierade år 2004 mellan 35 och 68%, vilket motsvarar 52% på riksnivå. Hur många som vaccinerats i de övriga medicinska riskgrupperna är ej klarlagt. I vissa europeiska länder och i Nordamerika har man nått en täckning på 60–80%. Ytterligare ansträngningar för att öka vaccinationerna i Sverige behövs. Förutom de i SOSFS 1997:21 definierade medicinska riskgrupperna bör vaccination också övervägas av anhöriga och sjukvårdspersonal som kan komma att utsätta personer inom riskgrupperna för smitta (4–6).

Unga och medelålders, tidigare friska personer löper inte någon väsentlig risk för allvarliga komplikationer vid influensa. Eftersom den enskilda individen vanligen insjuknar i symtomatisk influensa bara vart 10:e till 20:e år är årlig vaccination inte medicinskt motiverad. Å andra sidan är biverkningarna av vaccinet beskedliga och det finns inga andra kontraindikationer än uttalad äggallergi (Information från Läkemiddelsverket nr 2001;12(3) www.mpa.se/workshops/reko/vaccination.shtml). Det finns inget stöd för att årlig vaccination skulle vara skadlig.

Barn som tillhör medicinska riskgrupper bör erbjudas vaccination. Detta glöms ofta bort. Även barn med andra svåra metabola sjukdomar än diabetes, liksom barn med allvarliga medfödda missbildningar och behov av upprepad kirurgi och barn med grav neuromuskulär sjukdom, bör erbjudas vaccination. Vaccination kan ges från sex månaders ålder (två doser).

I andra länder har man utvidgat målgrupperna för årlig influensavaccination. I USA inkluderas även barn i åldrarna sex till 23 månader, kvinnor som är eller förväntas bli gravida under influensasäsongen, individer i åldrarna 50 till 64 år samt personer som lever med eller vårdar (hälso- och sjukvårdspersonal), personer som tillhör de medicinska riskgrupperna (7). Att gravida rekommenderas vaccination baseras på data som visar att de löper en ökad risk för influensa-associerade komplikationer (8–10). Vaccination rekommenderas oavsett graviditetens längd och inga oönskade effekter av vaccinet på fostret har rapporterats. Motsvarande rekommendationer finns inte i Sverige.

Klinisk diagnostik och sjukdomsförlopp

Influensadiagnostik (se Faktaruta 2).

De typiska kliniska symtomen vid influensa är inte unika. Andra sjukdomar kan ge en likartad bild. Snabba metoder (10–30 minuter) för influensadiagnostik finns nu tillgängliga för primärvården, men har låg känslighet och är ännu otillräckligt utvärderade i rutinbruk. Därför måste antiviral behandling ännu oftast ges på empirisk grund. Snabbtesterna kan dock ha en plats i akutdiagnostiken som patientnära test särskilt på sjukhus under jourtid och för isolering av influensasjuka patienter. Influensasjukdomens klinik varierar avsevärt från en allvarlig systemsjukdom till lindrig övre luftvägsinfektion. Många ungdomar och vuxna får den klassiska influensabilden som ka-

rakteriseras av ett plötsligt insjuknande med allmän sjukdomskänsla, frysningar och snabbt stigande feber (39–40°C), varefter kraftig huvudvärk och svår muskelvärk (även i ögonmusklerna) tillkommer. Redan vid sjukdomsdebuten har flertalet patienter lindriga luftvägssymtom som successivt ökar de närmaste dagarna. Hård torrhosta är särskilt framträdande, ofta i kombination med retrosternal smärta, som tecken på trakeit. Halsont och snuva är också vanligt. I normalfallet varar febern tre till fem dagar och som regel är den akuta sjukdomen över efter fem till sju dagar. Postinfektiös asteni under ett par veckor är vanligt.

Inom EU pågår ett arbete att få data om rapporterade smittsamma sjukdomar mer jämförbara mellan olika länder. EU-kriterier för influensa har utvecklats som är ämnade att användas för vilka fall som ska rapporteras. De är inte avsedda att användas som en del i den kliniska diagnostiken (se Addendum, Faktaruta, EU kriterier för influensa se sid 22).

Hos barn och äldre personer är symtombilden vid influensa mer okarakteristisk. Äldre patienter har ofta lägre feber och mindre uttalad hosta. Gastrointestinala symtom är vanliga hos barn, liksom matningsproblem med åtföljande dehydrering. Kramper kan förekomma i anslutning till febern, och influensainfektion är den vanligaste orsaken till komplicerade feberkramper. Hos de yngsta spädbarnen är symtomen

ännu mer ospecifika med slöhet, ovilja att äta, gråblek hudfärg och irritabilitet. Sjukhusinläggning för observation och utredning är ofta nödvändig.

Bakteriella komplikationer i form av sinusit och – framför allt hos barn – mediaotit kan förekomma tidigt i förloppet. Hos förskolebarn förekommer även myositis.

I de medicinska riskgrupperna är sekundära komplikationer vanliga. De kan uppkomma redan efter några få dagar, framför allt som bakteriell pneumoni (cirka 5 %), vilket är den viktigaste orsaken till influensarelaterade dödsfall. En sällsynt men fruktad komplikation är snabbt förlöpande viruspneumonit, som har dålig prognos. Ovanliga manifestationer vid influensa är myokardit och encefalit.

Infektioner med högpatogen fågelinfluensa har hos människa uppvisat en mångfacetterad klinisk bild från lindriga symtom med feber, halsont, hosta, ögoninflammation och mag-tarmbesvär till en livshotande sjukdom med fatal utgång (11–13), se Faktaruta 3. I utbrotten av högpatogen H5N1-influensa i Asien 2003–2005 har hittills (5 augusti 2005) 57 dödsfall hos 112 insjuknade (50 %) rapporterats. Majoriteten av patienterna hade symtom på allvarlig respiratorisk sjukdom med feber, hosta och andningssvårigheter samt lungröntgenförändringar. Andra symtom såsom halsont, snuva, muskelvärk och diarré förekom hos

Faktaruta 2. Klinisk influensadiagnostik

Epidemiologi

Pågående virologiskt verifierad influensaepidemi i samhället eller vistelse/resa i område med pågående influensa inom fem dagar före insjuknandet.

Inkubationstid tre dagar.

Symtombild hos barn

Barn <2 år

- Slöhet, ovilja att äta, färgskiftning och irritabilitet
- Med stigande ålder mer typisk bild med feber och luftvägssymtom

Barn 2–12 år

- Feber, feberkramper
- Kräkningar, diarré, matningssvårigheter (dehydrering)
- Andningsbesvär, hosta
- Ofta mindre allmänpåverkan än hos vuxna.

Symtombild hos ungdomar och vuxna

Initialsymtom:

Plötsligt insjuknande
Frysningar, hög feber 38–40°C
Huvudvärk och muskelvärk
Milda luftvägssymtom

Efter något dygn:

Torrhosta och ont bakom bröstbenet
Nasala symtom och halsont
Feber + hosta har högst prediktivt diagnostiskt värde

Symtombild hos äldre

Atypisk och mer diffus klinisk bild
Långsammare insättande feber som inte blir så hög som hos yngre
Allmän sjukdomskänsla
Desorientering.

cirka en tredjedel av patienterna. Allvarlig njursvikt och hjärtsvikt samt enstaka fall med encefalit eller febril diarré utan samtidigt luftvägssymtom har också beskrivits. Patologiska laboratorieprover som rapporterats inkluderar lymfopeni, trombocytopeni, stegrade leverprover, förhöjt serumkreatinin samt störd glukosbalans.

Under epidemitider är det i allmänhet ganska lätt att ställa diagnos hos patienter med den typiska kliniska symtombilden, speciellt några dygn efter symptomdebut. I insjuknandefasen kan bilden dock vara okarakteristisk och förväxlas med andra luftvägsinfektioner, särskilt de orsakade av RS-virus, adenovirus, metapneumovirus, parainfluensa och mykoplasma. Framför allt hos äldre patienter och småbarn är RS-virusinfektion en viktig differentialdiagnos. Hos små barn kan influensa leda till att en underliggande sjukdom manifesterar sig för första gången. Allvarliga sjukdomar såsom bakteriell pneumoni, sepsis och malaria kan debutera med influensaliknande symtom.

Eftersom ställningstagande till antiviral terapi måste göras så snart som möjligt blir den kliniska diagnostiken ofta svår. I de stora kliniska behandlingsstudierna med neuraminidashämmare var den diagnostiska träffsäkerheten för influensa på basis av enbart kliniska symtom i epidemitider i medeltal 60–70 % hos i övrigt friska personer i arbetsför ålder. I en subanalys hade feber i kombination med hosta högst prediktivt värde (79 %) för influensa med en sensitivitet på 64 % och specificitet på 67 %.

Laboratoriediagnostik

Laboratoriediagnostik med CRP och LPK kan i utvalda fall vara av värde. CRP är i regel <100 mg/L och den vita blodbildningen normal eller visar leukopeni.

Virologisk diagnostik

Referensmetod för påvisande av influensainfektion anses för närvarande vara virusodling, men den håller på att ersättas av nukleinsyraamplifiering (Polymerase Chain Reaction, PCR, samt andra metoder). I viruslaboratoriet påvisas influensa A och B snabbast med antigenest (immunofluorescens (IF)-test eller kommersiella antigenester) på nasofarynxspirat. Flera laboratorier har under senare år valt att använda nukleinsyraamplifiering som enda diagnostiska me-

tod. Virusodling finns ännu i rutindiagnostik vid ett fåtal laboratorier i Sverige. Resultatet av antigenestning eller nukleinsyraamplifiering kan normalt erhållas samma dag som provet når viruslaboratoriet eller dagen efter. Odling besvaras inom 14 dagar, men besked om preliminärt positivt fynd ges vanligtvis tidigare. Nya snabbdiagnostiska metoder (10–30 minuter) har introducerats, men används ännu relativt lite. Serologisk diagnostik kräver akut- och konvalescentprov och har därför inte någon plats i akutdiagnostiken.

I normalfallet är nasofarynxsekret det bästa provmaterialet för såväl odling och antigenestning som påvisande av virusgenom, men svalg- eller bronksköljvätska, alternativt trakealsekret, kan också användas. Avgörande är att tillräcklig mängd celler erhålles vid provtagningen. Nya data talar för att pinnprov på nässekret är jämförbart med nasofarynxspirat vid PCR-diagnostik.

Aviär influensa kan påvisas med alla ovanstående metoder, men de ger ingen information om subtyp. Fynd av influensa A-virus måste därför subtypas om fågelinfluensa misstänks. Detta kan ske med hemagglutinations-inhibitionstest, subtypspecifik nukleinsyraamplifiering eller immunofluorescens. På SMI används specifik nukleinsyraamplifiering eller sekvensering av H-genen. Flera andra virologiska laboratorier i Sverige håller på att sätta upp subtypspecifika analysmetoder.

När bör virologisk laboratoriediagnostik utföras?

Provtagning rekommenderas på index-fall för att säkerställa influensaförekomst i samhället och vid utbrott på institutioner. Sedan ett influensautbrott laboratoriemässigt verifierats behöver provtagning inte ske i typiska fall. Virologisk diagnostik bör dock ske även fortsättningsvis vid atypisk sjukdom, hos inläggningsfall och hos svårt sjuka och personer inom medicinska riskgrupper såsom immunsupprimerade och hjärt-lungsjuka.

Metoder för resistensbestämning

Metoder för resistensbestämning finns på Smittskyddsinstitutet. Genom sekvensering av neuraminidasgenen kan kända mutationer som ger resistens mot neuraminidashämmare lätt identifieras. Motsvarande

Faktabara 3. Klinisk symtombild vid fågelinfluensa hos människa

Högpato-gen, aviär influensa orsakad av A/H5N1 hos människa (Sydostasien 2003–2005)

- Cirka tre dagars inkubationstid.
- Feber, andnöd som tecken på lunginflammation, diarré, allmän organsvikt med lever- och njurpåverkan.
- Trombocytopeni, leukopeni.
- Lindrigare fall med mera typiskt influensainsjukande har förekommit.
- Två fall av dödlig encefalit.

Högpato-gen, aviär influensa orsakad av A/H7N2 (Nederländerna 2003)

- Konjunktivit (>80 fall)
- Ett par fall med feber och luftvägssymtom
- Ett dödsfall med pneumoni

analys kan göras för att detektera amantadinresistens. Tester som påvisar om neuraminidasets funktion eller virustillväxt inhiberas av substansen finns också, men standarder för dessa tester saknas internationellt. Resistensbestämning har för närvarande ingen plats vid okomplicerad influensainfektion, men bör diskuteras med SMI i speciella situationer såsom vid långvarig virusutsöndring, hos behandlade immunsupprimerade patienter, eller vid svårkontrollerat utbrott på institution där antiviral profylax givits. Gravyt immunsupprimerade patienter är en riskgrupp där speciell övervakning är indicerad. Resistensövervakning är en viktig epidemiologisk fråga som bör samordnas nationellt.

Antiviral behandling av influensa

I samband med sjukvårdskontakt bör patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna informeras om att de bör vaccineras mot influensa men också:

- att de trots vaccination kan drabbas av influensa
- att antiviral terapi finns tillgänglig om de drabbas av influensa, men att behandlingseffekten är begränsad
- att antiviral terapi måste påbörjas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet (senast inom 48 timmar efter symtomdebut) för att ha effekt
- att influensaläkemedel inte har någon effekt mot andra luftvägsinfektioner

Fortlöpande information om influensa till allmänheten kommer i epidemitider via massmedia från sjukvården såsom allmänläkare, distriktssköterskor, smittskyddsläkare, infektionskliniker eller läkemedelskommittéer. Information om epidemiläget ges veckovis från vecka 40 till vecka 20 på Smittskyddsinstitutets hemsida, www.smittskyddsinstitutet.se.

Läkemedel

Allmänt

Läkemedel mot influensa har effekt endast på virusreplikationen. Influenzavirus förökar sig framför allt under de första dagarna efter symtomdebut, varefter virusmängden snabbt minskar till låga nivåer. Det är således viktigt att sätta in antiviral terapi så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. I kliniska studier av neuraminidashämmarna har det visats att ju tidigare behandlingen inleds desto större är terapivinsten. Hos tidigare friska personer med influensa kunde ingen effekt i jämförelse med placebo påvisas om terapi sattes in efter 48 timmar.

Effekten av läkemedelsbehandling har i de kliniska studierna presenteras på två sätt, dels som effekten hos de patienter som visats ha aktuell influensainfektion (influenzapositiva), dels som effekten hos de patienter som inkluderats i studierna, Intention-To-Treat (ITT). Den senare analysen är sannolikt den som bäst motsvarar förhållandet i den kliniska situationen. Korrekt diagnos ställs där bara i cirka 60 %

av fallen, eftersom virologiskt snabbtest oftast saknas. Detta innebär att ITT-analysen ger bäst information om det förväntade kliniska värdet av antiviral influensabehandling i en patientpopulation.

Kontrollerade studier speciellt inriktade på att utvärdera om antivirala läkemedel minskar risken för sekundärkomplikationer och ökad dödlighet har inte utförts.

Zanamivir (Relenza)

Zanamivir är hämmare av enzymet neuraminidas och är verksamt mot både influensa A och B. Medlet ges som oral inhalation via en diskhaler på samma sätt som vid behandling av astma. Denna administrationsväg kan innebära svårigheter för en del patienter, varför noggrann instruktion krävs. Doseringen är två inhalationer två gånger dagligen under fem dagar. Varje avdelad dos innehåller 5 mg zanamivir (se Tabell I). För att ha effekt måste läkemedlet sättas in så tidigt som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. I Europa är medlet för närvarande endast godkänt som terapi för vuxna. I vissa andra länder är zanamivir godkänt för profylax hos vuxna, men också för behandling av barn från fem års ålder.

De kliniska studierna inkluderade för övrigt friska yngre vuxna med influensaliknande sjukdom. Den uppmätta terapieffekten hos influensapositiva patienter var en reduktion av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,5 dagar (variation: 1–2,5 dagar) och en lindring av symtomen. I ITT-analysen av alla patienter med kliniskt misstänkt influensa visades likartad effekt i två av huvudstudierna, medan sjukdomsdurationen endast reducerades 0,5 dagar jämfört med placebo i den största studien. Detta utfall erhöles i studier med strikta inklusionskriterier, som inte tillämpas i klinisk praxis, varför en lägre vinst kan förväntas vid rutinbruk. Majoriteten av patienterna i studierna hade influensa A. I en poolad analys av alla patienter med influensa B (n=163) visades att tiden till symtomlindring förkortades med 2,0 dagar (95 % KI: 0,50–3,50; p=0,029) jämfört med placebo. I en publicerad studie beskrivs effekten av zanamivir hos influensasjuka barn vara likartad den hos vuxna med 1,25 dagars (95 % konfidensintervall (KI) 0,50–2,0) förkortning av sjukdomsdurationen, men data har hitintills bedömts som otillräckliga för ett godkännande i Europa.

I de patientgrupper där störst behov av behandling bedöms föreligga, till exempel äldre och hjärt- och lungsjuka, är dokumentationen mer begränsad. I en nyligen genomförd behandlingsstudie med zanamivir inkluderades 525 patienter med lindrig/moderat astma och/eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Sjukdomstiden förkortades med 1,5 dagar (95 % KI: 0,5–3,25) hos de med verifierad influensa, medan en icke-signifikant reduktion på 1,0 dagar (95 % KI: 0,0–2,0) uppmättes i ITT-analysen. Ing-

en signifikant reduktion av sekundärkomplikationer kunde påvisas vid jämförelse med placebo. Säkerhetsmässigt, inkluderande frekvensen av respiratoriska biverkningar, förelåg inga skillnader mellan zanamivir och placebo. En studie där äldre patienter (>65 år) med influensasyntom (n=358) inkluderades har också utförts. Den avbröts dock i förtid på grund av rekryteringsproblem och ingen effekt av zanamivir på sjukdomsdurationen kunde påvisas. Incidensen av sekundära komplikationer reducerades numerärt men inte signifikant i zanamivirgruppen jämfört med placebo. Inga oväntade biverkningar rapporterades i denna population av äldre patienter. I en poolad analys av alla högriskpatienter som inkluderats i det kliniska programmet uppmättes en positiv behandlingseffekt med 1,5 dagars förkortning av sjukdomsdurationen i både den influensapositiva- och ITT-populationen. En signifikant reduktion i incidensen av komplikationer (främst bronkit) som krävde antibiotika påvisades också i zanamivirgruppen (17 %) jämfört med placebo (23 %) (p=0,028). De genomförda studierna är inte tillräckligt stora för att kunna visa om zanamivir påverkar mortaliteten vid influensa.

Säkerhetsmässigt har inga specifika biverkningar eller läkemedelsinteraktioner identifierats. Efter godkännandet har dock sällsynta fall av bronkobjstruktion och bronkospasm, trånghetskänsla i halsen och hudutslag rapporterats. (Se produktresumé för Relenza www.mpa.se/humanlakemedel/humspc.shtml).

Inga data finns vad gäller behandling av fågelinfluensainfektioner hos människa. Eftersom zanamivir appliceras lokalt i luftvägarna bedöms medlet inte vara lämpligt för behandling av högpatogena influensavirustyper med förmåga till systemspridning (viremi), vilken sannolikt är fallet med de allvarliga H5N1-infektioner som hittills dokumenterats hos människa. En intravenös beredning av zanamivir utvärderas för närvarande i kliniska studier.

Oseltamivir (Tamiflu)

Oseltamivir är en neuraminidashämmare som är verksam mot både influensa A och B, men med relativt sett större effekt mot influensa A *in vitro*. Medlet ges oralt som en prodrog, en etylester, som efter passage i tarmen snabbt omvandlas till aktiv substans. Läkemedlet finns tillgängligt som kapsel (75 mg) och mixtur (12 mg/mL). Dosering för behandling av vuxna är en kapsel, 75 mg 2 gånger dagligen och för profylax 75 mg 1 gång dagligen. Till barn 1–12 år doseras oseltamivir efter kroppsvikt i dosen 2 mg/kg 2 gånger per dag (se Tabell I). Oseltamivir rekommenderas inte till barn yngre än ett år på grund av prekliniska fynd med en kraftigt ökad koncentration av prodrogen i hjärnan och sjukdom hos unga råttor jämfört med vuxna djur. Medlet utsöndras renalt varför dosen måste reduceras vid nedsatt njurfunktion (se produktresumé för Tamiflu www.mpa.se/humanlakemedel/humspc.shtml). Oseltamivir är godkänt för behandling av influensa hos vuxna och barn äldre

än ett år och för profylax mot influensa hos (vuxna och ungdomar) personer äldre än 13 år. Utvärdering av profylaktisk behandling av barn pågår.

De kliniska studier som utvärderat effekt och säkerhet av oseltamivir har inkluderat flera olika populationer såsom för övrigt friska vuxna (n=1355), barn (n=698), och patienter i de medicinska riskgrupperna: äldre individer över 65 år (n=741), barn med astma (n=334) samt vuxna patienter med hjärt- och/eller lungsjukdom (n=404). Den uppmätta effekten av oseltamivir i de kliniska studierna hos individer med verifierad influensa varierade beroende på patientpopulationen. En förkortning av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,0–1,5 dagar uppmättes hos influensapositiva vuxna och barn, medan effekten i ITT-analysen varierade mellan 0,7–0,9 dagar. Ingen effekt av oseltamivir på incidensen av sekundärkomplikationer kunde påvisas i de enskilda studierna hos vuxna, medan incidensen av akut mediaotit reducerades signifikant från 27 % i placebogrupper till 13 % hos oseltamivirbehandlade barn. I en sammanlagd analys av alla kontrollerade kliniska studier på vuxna och ungdomar befanns oseltamivir reducera incidensen av nedre luftvägsinfektioner (främst bronkit) som krävde antibiotika från 12,7 % i placebogrupper till 8,6 % i den oseltamivir-behandlade populationen (p=0,0012).

Majoriteten av patienterna i studierna hade influensa A. I en poolad analys av alla patienter med influensa B, totalt 15 % av den influensapositiva populationen, visades att sjukdomen förkortades med 0,7 dagar (95 % KI 0,1–1,6 dagar) i oseltamivirgruppen jämfört med placebo.

Hos de medicinska riskgrupperna, patienter >65 år, patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom och barn med astma, kunde ingen signifikant effekt av oseltamivir påvisas i den primära effektvariabeln, medianduration av influensasjukdomen. För det sekundära effektmåttet, duration av feber, sågs dock en signifikant förkortning på i genomsnitt 1,0 dag i den oseltamivirbehandlade gruppen jämfört med placebo. Avseende incidensen av komplikationer i nedre luftvägarna som behandlades med antibiotika (främst bronkit), sågs hos äldre individer >65 år en signifikant reduktion (från 19 % i placebogrupper till 12 % i oseltamivirgruppen, p=0,0156). Hos patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom kunde däremot ingen effekt av oseltamivir på komplikationsfrekvensen i nedre luftvägarna påvisas.

Genomförda studier är inte tillräckligt stora för att kunna visa om oseltamivir påverkar mortaliteten i influensa. Få patienter i de kliniska studierna hospitaliserades, 0,7 % i oseltamivirgruppen mot 1,7 % i placebogrupper.

Gastrointestinala symtom i form av illamående, kräkningar, och buksmärta var i de kliniska studierna de vanligaste rapporterade biverkningarna som associerades med oseltamivir (<10 %). Frekvensen av olika

symtom varierade något med åldern och kräkningar var relativt sett vanligare hos barn än hos vuxna. Säkerhetsprofilen hos äldre patienter över 65 år liknade den hos andra grupper. I de kliniska studierna rapporterades biverkningssymtomen i regel vara lindriga och övergående inom 1–2 dagar. Mycket sällsynta biverkningar som rapporterats efter godkännandet är leverpåverkan, överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnson syndrom och erythema multiforme.

Mycket begränsade data finns på behandling av patienter med allvarliga fågelinfluensainfektioner (H5N1). Oseltamivir har i regel satts in sent i sjukdomsförloppet och en eventuell behandlingseffekt av behandling har varit svår att utvärdera. Nyligen har dock data (opublicerade) rapporterats från Thailand som visar på en lägre dödlighet i fågelinfluensa (H5N1) hos patienter som fick oseltamivir tidigt (inom 5 dagar efter symtomdebut) jämfört med de som fick behandling sent (≥ 10 dagar efter insjuknandet). Positiv erfarenhet av profylaktisk behandling med oseltamivir mot fågelinfluensan i Holland (H7N7, 2003) har också rapporterats.

Amantadin (Virofral, Symmetrel)

Amantadin var det första läkemedlet som blev godkänt för profylax och behandling av influensa. Då medlet saknar effekt mot influensa B, orsakar centralnervösa biverkningar och snabbt ger resistensutveckling vid behandling har det fått mycket begränsad användning. Medlet har också ett flertal interaktioner med andra läkemedel som måste beaktas.

Amantadin har avregistrerats i Sverige och finns för närvarande endast tillgängligt som 50 mg kapslar i

extempore-beredning. För patienter som behöver styrkan 100 mg finns licenspreparatet Symmetrel kapslar 100 mg. Amantadin är endast verksamt mot influensa A. Skälet till detta är att amantadin blockerar jonkanalfunktionen av virusprotein M2, vilket saknas hos influensa B. Amantadin ges oralt i dosen 100 mg morgon och kväll. För patienter över 65 år rekommenderas generell dosreduktion till 50 mg morgon och kväll för att minska centralnervösa biverkningar. Till barn i åldrarna 10–13 år som väger mindre än 40 kg doseras medlet 5 mg per kg per dag (se Tabell 1). Preparatet måste sättas in tidigt vid behandling och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. I profylaxsituationen bör amantadin påbörjas före förväntad smittkontakt eller snarast möjligt efter och fortsätta under minst tio dagar efter exponeringen.

Resistensproblematik

Resistens mot neuraminidashämmare har hittills påvisats i relativt låg frekvens och varierar med läkemedel och virustyp (14,15). Inga naturligt resistent isolat har identifierats. På grund av den hittills begränsade användningen av neuraminidashämmare är den verkliga potentialen för resistensutveckling och den kliniska betydelsen idag ofullständigt känd. Det finns ännu inga data från kontrollerade kliniska studier som belyser risken för uppkomst av korsresistens mellan neuraminidashämmare. Studier i cellkultur indikerar dock att vissa oseltamivir-resistent virusstammar fortfarande är känsliga för zanamivir. Resistensdata har nyligen rapporterats från Japan där motsvarande 5 % av befolkningen behandlades med oseltamivir under säsongen 2003–2004. Vid analys

Tabell 1. Doseringsrekommendation av antivirala läkemedel för behandling och profylax

Läkemedel	Åldersgrupper (år)				
	1–6	7–9	10–12	13–64	>65
Zanamivir					
Behandling	Ej godkänd	Ej godkänd*	Ej godkänd*	10 mg \times 2	10 mg \times 2
Oseltamivir					
Behandling	Doserig efter / kroppsvikt**	Doserig efter / kroppsvikt**	Doserig efter / kroppsvikt**	75 mg \times 2	75 mg \times 2
Profylax	Ej godkänd	Ej godkänd	Ej godkänd	75 mg \times 1	75 mg \times 1
Amantadin					
Behandling	Ej godkänd***	Ej godkänd***	100 mg \times 2**** 100 mg \times 2****	100 mg \times 2**** 100 mg \times 2****	50 mg \times 2
Profylax	Ej godkänd***	Ej godkänd***			50 mg \times 2

* Behandlingsindikation för barn inte godkänd i EU. Barndosering (USA) till barn ≥ 7 år: 10 mg \times 2

** Dosrekommendation till barn baserad på kroppsvikt. Behandling med Oseltamivir.

Kroppsvikt	Rekommenderad dos för 5 dagar
< 15 kg	30 mg \times 2 /dag
> 15 kg till 23 kg	45 mg \times 2 /dag
> 23 kg till 40 kg	60 mg \times 2 /dag
> 40 kg	75 mg \times 2 /dag

*** Barndosering 1–9 år (USA): 5 mg/kg/dag upp till 150 mg/dag i två avdelade doser

**** Barn >10 år med vikt under 10 kg rekommenderas 5 mg/kg/dag i två avdelade doser

av 1 180 H3N2-isolat i samhället var 0,4% resistenta mot oseltamivir och 0.1% var även korsresistenta mot zanamivir (16).

I kliniska studier sågs resistensutveckling mot oseltamivir hos 0,3 % (4/1 177) av vuxna patienter och hos 4,5 % (17/374) av barnen. Högre frekvenssiffror har dock rapporterats efter godkännandet och i en nyligen publicerad japansk studie observerades att nio av 50 influensasjuka barn (18 %) behandlade med oseltamivir utvecklade resistens (17). För zanamivir har hittills ingen resistensutveckling dokumenterats hos immunkompetenta patienter. Endast ett fall av resistens finns rapporterat i samband med en långdragen influensa B infektion hos ett immunosupprimerat barn (18). Kunskap saknas om sekundärspridning av resistenta virusvarianter kan inträffa, men data talar för att neuraminidasmutationer medför nedsatt virulens och replikationsförmåga. I en djurmodell har dock transmission av oseltamivirresistenta varianter till andra djur i omgivningen dokumenterats (19).

Resistensutveckling mot amantadin är vanlig vid behandling och uppträder snabbt hos cirka 30 % av patienterna. Ingen resistensutveckling har dock rapporterats när medlet används enbart för profylax. Ingen korsresistens föreligger mellan neuraminidashämmare och amantadin.

Nyligen visades i en global övervakningsstudie innefattande över 7 000 influensa A-isolat att resistens mot amantadin/rimantadin ökat signifikant från 0,4 % år 1994–1995 till 12,3 % år 2003–2004 (19B). Ökningen var mest markant i Asien med de högsta frekvenssiffrorna i Kina (74 %), men en liknande trend observerades också i USA under de första sex månaderna av influensasäsongen 2005 med en incidensökning av amantadinresistens från 2 % till 15 %.

Influensapandemi

Det finns idag ingen dokumentation om resistensutveckling vid utbredd användning av antivirala läkemedel under pandemiska förhållanden. I cellkultur och i djurmodeller har det visats att befintliga influensaläkemedel har effekt mot utvalda fågelinfluensavirus isolat (20–22). Neuraminidashämmarna och amantadin har också visats vara aktiva mot de virus som orsakade pandemier år 1957 (H2N2) och 1968 (H3N2), samt mot ett influensavirus som framställdes med genteknologi, innehållande hemagglutinin och neuraminidas från det virus som orsakade Spanska Faktaruta 4.

sjukan 1918 (H1N1) (23). Oseltamivir och zanamivir har i cellkultur uppvisat effekt mot H5N1, medan detta fågelinfluensavirus är resistent mot amantadin.

Val av terapi

Influensa är en självbegränsande sjukdom med låg komplikationsrisk hos för övrigt friska ungdomar och vuxna personer. Hos äldre och patienter med hjärt- och lungsjukdom är komplikationsrisken högre. Den medicinska nyttan av antiviral behandling är emellertid begränsad, vilket visats i nyligen genomförda studier i riskpopulationer. Generell behandling kan därför inte förordas. Vid svår influensa med hög feber och påverkat allmäntillstånd bör dock terapi övervägas (se Faktaruta 4). Specifika studier som dimensionerats för att utvärdera effekten av antiviral terapi på komplikationer och mortalitet har emellertid inte utförts.

Om indikation för behandling av influensa bedöms föreligga rekommenderas i första hand neuraminidashämmare. Zanamivir förordas framför oseltamivir vid influensa B-epidemier. Det är oklart om amantadin för närvarande har någon plats vid behandling av influensa. Orsaker till detta är medlets brist på effekt på influensa B, dess interaktions- och biverkningsprofil med framför allt centralnervösa biverkningar och den snabba resistensutvecklingen. I profylaxsituationer kan dock medlet komma till användning.

Vid ordination av zanamivir är det förskrivarens ansvar att patienten får noggranna instruktioner om inhalationsteknik och hur diskhalern ska användas. Vid lindrig till måttlig astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom bör zanamivir användas med försiktighet och bronkdilaterande medicinering bör alltid administreras före inhalation av zanamivir. Hos patienter med en svår astma i samband med influensa bör zanamivir inte användas.

Neuraminidashämmare bör tills vidare undvikas under graviditet. Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet eller foster, men relevant dokumentation från användning av neuraminidashämmare hos gravida kvinnor saknas.

Barn äldre än ett år kan behandlas med oseltamivir, som doseras efter kroppsvikt. Zanamivir är inte godkänt för behandling av barn yngre än tolv år i Europa. För amantadin är åldersgränsen i Sverige tio år.

Dokumentation saknas rörande behandlingseffekt och säkerhet för immunosupprimerade patienter. Då

Generella rekommendationer för behandling av misstänkt influensa med antiviral terapi

Patientgrupper där antiviral terapi bör övervägas:

- Influensa som kräver sjukhusvård
- Medicinska riskgrupper med risk för komplicerat förlopp.

Förutsättningar som måste vara uppfyllda:

- Lokal influensaepidemi som är virologiskt verifierad
- Symtombild talande för influensa
- Annan allvarlig infektion utesluten
- Behandlingsstart möjlig tidigt i förloppet, senast 48 timmar efter symtomdebut

det sannolikt föreligger högre virusnivåer samt längre duration av virusutsöndring i denna patientgrupp bedöms att den potentiella behandlingsvinsten skulle kunna vara större än för andra grupper. I sådana fall kan det finnas skäl att sätta in behandling även senare än 48 timmar efter symtomdebut eftersom biverkningsrisken är låg.

Praktisk handläggning

Vid telefonkontakt bör patienten utfrågas grundligt om kliniska symtom och epidemiologi inkluderande reseanamnes avseende områden med pågående influensaepidemi (se Faktaruta 2). Om patienten för övrigt är frisk och har typisk anamnes/epidemiologi för influensa rekommenderas i första hand symtomatisk behandling. I tveksamma fall rekommenderas förnyad telefonkontakt efter några timmar. Patienter med påtaglig allmänpåverkan bör undersökas kliniskt för säker differentzialdiagnostik och ställningstagande till eventuell antiviral terapi. Vid försämrat allmäntillstånd eller om hög feber kvarstår längre än förväntat måste annan diagnos eller komplikation misstänkas. Andra behandlingskrävande allvarliga infektioner såsom bakteriell pneumoni och sepsis bör övervägas. I öppen vård behövs ej virologisk diagnostik innan antiviral behandling påbörjas. Om det finns någon tveksamhet om diagnosen hos svårt sjuka patienter med hög feber och påverkat allmäntillstånd bör virologisk diagnostik utföras och, om patienten läggs in på sjukhus, av nosokomiala skäl. Varken neuraminidashämmare eller amantadin skall sättas in om mer än 48 timmar förflutit sedan symtomdebut med undantag för immunsupprimerade patienter. Patienten bör också tillrådas att ta förnyad kontakt med sjukvården vid misstänkta biverkningar. Rutinmässig uppföljning är för övrigt ej nödvändig. Behandling av sekundärinfektioner sker enligt sedvanliga rutiner. Till alla patienter, även till dem som behandlas med antivirala läkemedel, kan sedvanlig symtomatisk behandling rekommenderas.

Profylax av influensa med antivirala medel

Den viktigaste profylaktiska åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna, god handhygien och undvikande av närbkontakt med influensasjuka individer. Antivirala substanser kan vara ett komplement, men ersätter inte vaccination.

Val av läkemedel

Endast oseltamivir är för närvarande godkänt för profylax mot både influensa A och B hos vuxna och ungdomar från 13 års ålder i dosen 75 mg × 1. Amantadin är verksamt mot influensa A, men finns numera bara tillgängligt som *extempore*-beredning eller på licens. Zanamivir i dosen 2 inhalationer en gång dagligen har studerats på profylaxindikationen mot influensa A och B, både avseende säsongspylax (4 veckor) och post-expositionsprofylax (10 dagar) i familjehushåll. Skyddseffekten mot symtomatisk laboratorieverifierad

rad influensa varierade från 60 % till 83 % i de olika studierna. En ny ansökan om godkännande inom EU utvärderas för närvarande.

Oseltamivir (Tamiflu)

Oseltamivirs preventiva effekt mot influensa har utvärderats i en studie av post-expositionsprofylax i familjehushåll (n=962) och i tre studier av säsongspylax i samhället (n=2 134). Endast vuxna och ungdomar äldre än tolv år inkluderades i studierna. Det primära effektmåttet var incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensa.

Skyddseffekten av sju dagars oseltamivirprofylax, i dosen 75 mg × 1 insatt inom 48 timmar efter exponering för influensasmitta i familjehushåll, uppmättes till 92 % (95 % KI 72–98) i populationen där indexfallet hade en verifierad influensa och till 89 % (95 % KI 72–96) i ITT-populationen. Incidensen av influensa var 24/200 (12 %) i placebogruppen och 2/205 (1 %) i oseltamivirgruppen i den första populationen. Motsvarande siffror för ITT var 34/462 (7 %) respektive 4/493 (1 %). Således var antalet som behövde behandlas för att förhindra ett fall av influensa (Number Needed to Treat; NNT) nio respektive 16 i de olika populationerna.

I de tre samhällsstudierna, varav två hos friska vuxna med identisk design (poolad analys) och en hos äldre individer >65 år, gavs oseltamivir under sex veckor som säsongspylax mot influensa i samhället. Incidensen av klinisk influensa reducerades i den poolade analysen från 25/519 (4,8 %) i placebogruppen till 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 %; 95 % KI 42–90). Motsvarande reduktion i äldrestudien var 12/272 (4,4 %) till 1/276 (0,4 %) (92 %; 95 % KI 37–99). I subgruppen av äldre som hade vaccinerats uppmättes skyddseffekten till 91 %. NNT var 28 i vuxenstudien och 25 i äldrestudien.

Den profylaktiska skyddseffekten mot influensa B beräknades till 78 % i familjestudien. Övriga profylaxstudier inkluderade för få fall för att tillåta någon säker slutsats om effekten mot influensa B. Inga specifika säkerhetsrisker identifierades i profylaxstudierna, och oseltamivir tolererades i allmänhet väl. Illamående förekom oftare hos de behandlade jämfört med placebo, medan huvudvärk, som var det vanligaste symtomet, förekom i samma frekvens i båda grupperna.

Amantadin (Virofral, Symmetrel)

Studier med amantadin och rimantadin som profylax mot influensa A har visat på en ca 70–90 % skyddseffekt mot samhällsförvärd influensa och vid smitta inom hushåll och inom olika sjukvårdsinrättningar. Den rekommenderade profylaxdosen för amantadin är 100 mg × 2 för åldrarna 10–65 år och 50 mg × 2 för personer äldre än 65 år. Till barn i åldrarna över 10 år och som väger mindre än 40 kg doseras medlet 5 mg/kg/dag. Amantadin är numera avregistrerat i Sverige men kan fås som *extempore*-beredning eller på licens (se ovan).

Om indikation för profylaxbehandling bedöms

föreliggande rekommenderas i första hand oseltamivir eftersom amantadin saknar effekt mot influensa B och kan orsaka centralnervösa biverkningar framför allt hos äldre. Studier med amantadin har visat att denna profylax blir ineffektiv om man samtidigt använder medlet för behandling, eftersom resistens då snabbt kan uppkomma hos de behandlade patienterna. Spridning av resistentastammar från behandlade sjuka till personer som får profylax gör att man inte får någon skyddseffekt.

Indikationer

Den viktigaste målgruppen för antiviral profylax är de medicinska riskgrupperna. Indikationen för att ge profylax med antivirala medel bör bedömas från fall till fall beroende på omständigheter och population som behöver skyddas. I speciella situationer kan profylax med antivirala medel vara viktigt för många inom riskgrupperna, såsom vid dålig överensstämmelse mellan epidemistammen och vaccinstammarna, vilket resulterar i ett inkomplett vaccinskydd, samt i en pandemisituation. Övriga indikationer kan vara influensautbrott på sjukhus, sjukhem eller andra institutioner, eller influensainsjuknande hos vårdare/familjekontakt till patient i medicinska riskgrupper. Nedan följer beskrivning av speciella situationer där profylax med antivirala medel bör övervägas.

Influensa i samhället – medicinska riskgrupper

- För individer som tillhör en medicinsk riskgrupp är vaccination förstahandsval. Om vaccinationen sker sent och en influensaepidemi redan startat kan antiviral profylax ges under perioden innan optimal skyddseffekt förväntats ha uppnåtts, dvs. under 10–14 dagar efter vaccinationstillfället.
- Individer som tillhör medicinska riskgrupper och av olika skäl inte kan vaccineras, och individer med nedsatt immunförsvar med förväntad låg/ingen skyddseffekt av vaccinet rekommenderas i första hand försiktighetsåtgärder såsom att undvika folksamlingar och kontakt med infekterade individer samt noggrann handtvätt. I vissa högrisksituationer kan dock såväl korttids- som säsongsprofylax vara indicerad.
- Mer generell profylax kan bli aktuell om vaccinet inte stämmer överens med den influensastam som orsakar epidemin, vid en eventuell vaccinbrist och i en pandemisk situation

Influensa inom hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper

- Vid influensasmitta i en familj där någon tillhör de medicinska riskgrupperna, bör antiviral profylax ges till riskpatienten oavsett vaccinationsstatus, och i särskilda fall till alla inom hushållet, under minst sju dagar eller tills utbrottet i familjen är över. Profylaxen bör insättas så snart som möjligt och senast inom 48 timmar från misstänkt smittotillfälle.

Influensautbrott på särskilda boenden och sjukhus

- Vid misstänkt nosokomialt influensautbrott på sjukhus och i särskilda boenden för äldre patienter rekommenderas virologisk diagnostik på indexfallet för att verifiera och typbestämma stammen. Amantadin har i studier visat en skyddseffekt på 60–90 % vid nosokomiala influensa A-utbrott. Motsvarande data saknas för oseltamivir, men i andra profylaxsituationer har medlet visat sig vara minst lika effektivt som amantadin. Oseltamivir kan därför övervägas i dessa situationer och även vid nosokomial influensa B-smitta. Vid etablerat influensautbrott rekommenderas efter individuell bedömning profylax med oseltamivir och vaccination. Om antiviral profylax ges, bör den helst ges till alla, oberoende av vaccinationsstatus, och fortgå upp till 14 dagar eller till cirka sju dagar efter det att det sista konfirmerade fallet av influensa inträffat. Andra viktiga åtgärder för att minska smittspridningen inbegriper isolering av sjuka patienter, begränsning av antalet besökare, skärpta hygienrutiner och sjukskrivning av personal med symptom.
- Vid risk för sekundärsmitta på sjukhus hos patienter som sannolikt blivit utsatta för influensa av medpatient/personal bör antiviral profylax erbjudas. Vid fall av influensa på högriskavdelningar på sjukhus som t.ex. transplantationsavdelningar kan profylax till alla patienter bli aktuell.

Utlandsresenärer

Vid resor till länder med pågående influensautbrott (notera att influensasäsongen infaller under olika tid över världen) bör vaccination övervägas. I länder där WHO bedömt att det föreligger ett överhängande hot för en pandemi bör aktuella reserekommendationer avseende influensaprevention från berörda myndigheter och organisationer beaktas (www.who.int, www.socialstyrelsen.se, www.smittskyddsinstutet.se).

Barn

Det vore önskvärt att även kunna ge profylax till barn i riskgrupperna, när dessa inte skyddats mot influensa genom vaccination, men dokumentation saknas. Profylaxindikationen för barn är under utvärdering. I avvaktan på detta får man i varje enskilt fall överväga om barn med svåra underliggande sjukdomar skall ges profylax med antivirala medel.

Användning av antivirala läkemedel under en influensapandemi

Vaccin är hörnstenen i preventionsstrategin mot influensasjukdomens skadeverkningar. I händelse av en pandemi kan en initial vaccinbrist förutses och i detta läge kommer antivirala läkemedel att vara den enda specifika motåtgärden mot influensan. Neuraminidashämmare är aktiva i cellkultur mot alla subtyper av influensa A, men har inte prövats kliniskt i kontrollerade studier varken för behandling eller profylax mot andra stammar än de som cirkulerar för närvarande.

Läkemedlen interfererar inte med immunsvaret på inaktiverade vacciner.

Amantadin användes som säsongprofylax under Hongkonginfluensan 1968, och visades ha en skyddseffekt på 60–70 %. Erfarenhet av neuraminidashämmare i en pandemisituation saknas helt, men det kan antas att också dessa medel skulle vara effektiva. Begränsningar med läkemedlen är att de för behandling måste sättas in tidigt i sjukdomsförloppet (senast inom 48 timmar efter symtomdebut) för att ha effekt och att de för profylax måste ges under hela perioden när risk för influensaexposition finns (minst sex veckor) eller innan skydd av vaccinet hunnit utvecklas (cirka två veckor). Exponerade personer kan få subklinisk infektion med utveckling av antikropssvar trots antiviral profylax. Skyddseffekten av den subkliniska infektionen är dock inte undersökt.

Beredskapslagring av läkemedlen ingår i den nationella pandemiplanen (www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/9827867F-6CB7-40D0-BE97-408826C1CB9D/3086/20051301.pdf), men lagren kommer inte att räcka till hela befolkningen. Antiviral behandling/profylax bör i första hand reserveras för prioriterade riskgrupper enligt pandemiplanen. Risken för resistensutveckling, hur snabbt sådan kan uppkomma och om resistenta virusvarianter har kapacitet till sekundärspridning är osäkerhetsfaktorer vid utbredd behandling med antivirala medel. Internationella nätverk övervakar kontinuerligt resistensutveckling mot neuraminidashämmare. Övervakningen måste intensifieras i en pandemisituation.

Neuraminidashämmare bedöms vara de läkemedel som bäst lämpar sig för massanvändning under en pandemi på grund av sin mer fördelaktiga biverknings-, interaktions- och resistensprofil. Amantadin kan dock komma till användning för profylax till tidigare friska vuxna och ungdomar, förutsatt att cirkulerande pandemivirus är känsligt för medlet. Av neuraminidashämmarna har oseltamivir fördelar framför zanamivir vad gäller administrationsväg. Det är dessutom dokumenterat i alla åldersgrupper och kan ges till barn ner till ett års ålder. Oseltamivir bedöms således vara förstahandsmedel. Zanamivir kan dock ha en plats med tanke på att neuraminidashämmarna skiljer sig något åt vad gäller benägenhet för resistensutveckling och resistensprofiler. Amantadin har fördelen att vara billigare och ha längre hållbarhet vid lagring än neuraminidashämmarna. Oseltamivir finns dock tillgängligt i en bulkpreparation med längre hållbarhet (cirka 10 år).

Hur antivirala läkemedel optimalt ska användas under en pandemi är idag oklart.

Tänkbara användningsområden:

Profylax

- korttidsprofylax efter exposition
- långtidsprofylax under hela säsongen.

Behandling

Profylax är det bästa sättet att förhindra sjukdom och smittspridning, men kräver tillgång till ett omfattande beredskapslager. Långtidsprofylax rekommenderas i den svenska pandemiplanen till personer med viktiga samhällsfunktioner och riktad korttidsprofylax till aktuella medicinska riskgrupper.

Antiviral behandling kan vara till nytta för individen, men har begränsad effekt på epidemin. Dessutom kan det vara svårt att komma in tillräckligt tidigt i sjukdomsförloppet och vinsten med behandling är begränsad baserad på de data som finns i de kliniska studierna utförda under de årligen återkommande influensautbrotten. Antiviral behandling bör reserveras för fall med svår influensasjukdom och för grupper som riskerar allvarliga komplikationer, medan generell behandling av lindriga fall inte är indicerad.

Specifika rekommendationer för användning av antivirala läkemedel kommer att utfärdas i samband med att en pandemi uppträder, och är beroende av aktuell kunskap om vilka som kommer att drabbas hårdast av infektionen samt vilken omfattning pandemin beräknas få i Sverige. För att förhindra eller fördröja en pandemi kan behandling och profylax i ett område där ett potentiellt pandemiskt virus först upptäcks vara en effektiv åtgärd (24,25). WHO har rekommenderat att ett internationellt beredskapslager upprättas för detta ändamål.

Referenser

1. Brown F, Robertson JF, Schild GC, Wood JM (eds): Inactivated influenza vaccines prepared in cell culture. Dev Biol Stand. Basel Karger 1999, vol 98.
2. www.fda.gov/cber/products/inflmed061703.htm
3. Voordouw A, Sturkenboom M, Dieleman JP, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. JAMA 2004;292:2089–95.
- 3B. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. Lancet, published online 22 September, 2005.
4. Potter J, Stott DJ, Roberts M et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term hospitals reduces the mortality of elderly patients. J Infect Dis 1997;175:1–6.
5. Carman WF, Elder AG, Wallace LA et al. Effects of influenza vaccination of health-care personnel on mortality of elderly people in long-term care: a randomised trial controlled trial. Lancet 2000;355:93–7.
6. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM. Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. Vaccine 2005;23:2251–5.
7. Prevention and control of Influenza. MMWR 2005;54(RR08):1–40.
8. Shahab SZ, Glezen WP. Influenza virus. In: Gonik B, ed. Viral diseases in pregnancy. New York, NY: Springer-Verlag; 1994:215–23.
9. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. BJOG 2000;107:1282–9.
10. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women, Am J Epidemiol 1998;148:1094–102.
11. Hien TT, Liem NT, Dung TD et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. New Engl J Med 2004;350:1179–88.

12. de Jong MD, Cam BV, Qui PT et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *New Engl J Med* 2005;352:686–91.
13. Fouchier R, Schneeberg PM, Rozendaal et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of respiratory distress syndrome *PNAS* 2004;101:1356–61.
14. McKimm-Bresckin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors: a review. *Antiviral Res* 2000;47:1–17.
15. Gubareva LV. Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res* 2004;103:199–203.
16. Use of influenza antivirals during 2003-2004 and monitoring of neuraminidase inhibitor resistance. *Weekly Epidemiological record* 2005;17:156.
17. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa K et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759–65.
18. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998;178:1257–62.
19. Herlocher ML, Truscon R, Elias S et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferret. *J Infect Dis* 2004;190:1627–30.
- 19B. Bright RA, Medina M, Xu X et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1995 to 2005: a cause of concern. *Lancet*, published online 22 September, 2005.
20. Gorkova EA, Leneva IA, Golubeva OG et al. Comparisons of RWJ-270201, zanamivir and oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents and Chemother* 2001;45:2723–32.
21. Leneva IA, Golubeva O, Fenton RJ et al. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents and Chemother* 2001;45:1216–24.
22. Leneva IA, Roberst N, Govorka EA et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000;248:101–15.
23. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *PNAS* 2002; 99:13849–54.
24. Longini IM, Nizam A, Shufu S et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005;309:1083–7.
25. Ferguson NM, Cummings D, Cauchemez S et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005;437:209–14.

Deltagarlista

Deltagarnas jävsdeklarationer kan erhållas från Läkemiddelsverket.

Med dr/distr läk Johan Berglund
Ronneby läkarstation
Rosengatan 15
370 30 Ronneby

Assistent Kristina Bergström
Läkemiddelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Mia Brytting
Avd för virologi
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Professor Leif Gothefors
Barn- och ungdomsmed
Norrlands univ sjukhus
901 85 Umeå

Överläkare Kristina Jarl
Brommageriatriken AB
Bromma sjukhus
Box 3084
161 03 Bromma

Smittskyddsläkare Anders Lindberg
Smittskyddsenheten Halland
Länssjukhuset
301 85 Halmstad

Professor Annika Linde
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Med dr Anders Tegnell
Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

Dr Ingrid Trolin
Läkemiddelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Ingrid Uhnoo
Läkemiddelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Smittskyddsläkare Per-Erik Åbom
Enheten för smittskydd/Vårdhyg
Länssjukhuset
551 85 Jönköping

ADDENDUM

Faktaruta. EU kriterier för influensa

Inom EU pågår ett arbete att få data om rapporterade smittsamma sjukdomar mer jämförbara mellan olika länder. Som en del i detta har falldefinitioner för ett 40-tal sjukdomar tagits fram och nedan följer den för influensa. Den är ämnad att användas som kriterium för vilka fall som ska rapporteras och inte att användas som en del av diagnostiken av enskilda fall.

Allmänna principer för tillämpning av falldefinitionerna

- Om inte annat anges skall endast symtomgivande fall rapporteras. Asymtomatiska infektioner skall emellertid betraktas som fall om infektionen kan komma att kräva behandling eller om den har konsekvenser för folkhälsan.
- Ett "fall med epidemiologiskt samband" är ett fall som antingen har exponerats för ett bekräftat fall eller som utsatts för samma exponering som ett bekräftat fall (t.ex. ätit av samma livsmedel eller vistats på samma hotell).
- Ett system med tre nivåer enligt nedan skall användas:

Bekräftat fall: laboratorieverifierat.

Troligt fall: kliniskt tydlig bild eller epidemiologiskt samband till bekräftat fall.

Möjligt fall: kliniskt möjlig bild, utan att vara bekräftat eller troligt fall.

Klassificeringen av de olika nivåerna kan variera beroende på de enskilda sjukdomarnas epidemiologi.

- De kliniska symtomen i förteckningen är endast exempel på symtom, förteckningen är inte uttömmande.
- För de flesta sjukdomarna anges flera "kriterier för laboratorieanalys". Om inte annat anges behöver endast ett av dessa kriterier uppfyllas för att fallet skall anses vara bekräftat.
- I.T. i förteckningen över falldefinitioner betyder "inte tillämpligt".

Inledande anmärkningar

(1) Informationen i detta dokument är endast avsedd för enhetlig rapportering/jämförbarhet av uppgifter inom gemenskapsnätverket.

De kliniska beskrivningarna anger de allmänna dragen hos sjukdomarna men rymmer inte nödvändigtvis alla erforderliga särdrag för en klinisk diagnos av dessa.

(2) De laboratoriekriterier för diagnos som anges kan uppfyllas med olika testmetoder. Där specifika metoder anges, rekommenderas dock dessa.

Influensa

Klinisk beskrivning

Klinisk bild förenlig med influensa, t.ex. plötslig sjukdomsdebut, hosta, feber > 38°C, muskel- och/eller huvudvärk.

Laboratoriekriterier för diagnos

- Påvisande av antikroppar mot influensa eller influensavirusspecifikt RNA.
- Isolering av influensavirus.
- Påvisande av specifik antikroppsreaktion mot influensa A eller B.

Fallklassificering

Möjligt: Ett med kliniken förenligt fall med epidemiologiskt samband.

Troligt: I.T.

Bekräftat: Ett kliniskt fall som är laboratorieverifierat.

Farmakologisk behandling av depression hos barn och ungdomar – en uppdatering av kunskapsläget

– Behandlingsrekommendation

Depression hos barn och ungdomar är ett allvarligt tillstånd med förhöjd risk för för tidig död, framtida psykisk och fysisk ohälsa samt sociala anpassningssvårigheter. Behandlingen är omdiskuterad. Särskilt gäller detta läkemedlens roll. Inga antidepressiva läkemedel är godkända för behandling av depression hos barn och ungdomar i Europa. Det är också väl känt att farmakologisk behandling av barn ibland bedöms vara nödvändig och att antidepressiva läkemedel därför används. Mot bakgrund av rapporter om biverkningar i form av emotionell labilitet, självsador och självmordstankar/självmordsförsök samt utsättningsreaktioner har särskilt SSRI:s plats i terapin diskuterats. Önskemål om vägledning har framförts från professionen. I ljuset av detta har Läkemedelsverket valt att ge en uppdatering av kunskapsläget och anordnade därför ett expertmöte den 3 maj 2005. Faktauppgifterna baseras på SBU-rapporten "Behandling av depressionssjukdomar – en systematisk litteraturöversikt". Särskilt gäller detta avsnitten om icke-farmakologisk behandling och sjukdomsförekomst medan avsnitten som rör läkemedelsbehandling har uppdaterats (se bakgrundsdokumentation). Texten nedan är förankrad hos Svenska föreningen för barn- och ungdomspsykiatri.

Epidemiologi

Prevalensen av egentlig depression hos tonåringar uppges vara 5–6 % och hos barn i förskole- och skolåldern knappt 1 %. Inga säkra data finns huruvida incidensen av egentlig depression har förändrats över tid. Före puberteten förekommer depression i lika stor omfattning hos pojkar som hos flickor. Från pubertetens början dominerar flickorna.

Definition och diagnos

Sorgsenhet och förstämning är inte ovanliga symtom hos barn och ungdomar och övergången till depression kan vara flytande. Då diagnosen ofta kan vara svår att ställa är det viktigt att som hjälpmedel utnyttja de diagnostiska system som finns tillgängliga.

Det finns flera olika diagnostiska system för depression. I kliniska studier används också flera olika skattningsskalor för att definiera depressionsbegreppet och för att beskriva depressionens svårighetsgrad. Det diagnostiska system, som i regel används för diagnostik av egentlig depression eller annan diagnos inom gruppen "förstämmningsyndrom" är DSM-IV (APA 1995) (Faktaruta 1). I kliniska studier hänvisas ofta till WHO:s ICD-10 (Faktaruta 2), där definitioner för lindrig, måttlig och svår egentlig depression ges. Båda har modifierats till det som är specifikt för barn och ungdomar.

Bedömning och diagnostik av barn och ungdomar med misstänkt depression skall alltid grundas på en noggrann anamnes samt en omsorgsfull klinisk bedömning och undersökning. Det är en fördel om information kan fås från såväl barnet/den unga själv som närstående och skolpersonal. Ibland ger de olika information, som då måste vägas ihop till en samlad klinisk bedömning. Sjukdomens svårighetsgrad skall

bedömas och somatiska bakgrundsfaktorer värderas.

Vid depressionstillstånd i barn- och ungdomsåren kan ospecifika symtom vara mer framträdande än specifika depressionssymtom såsom nedstämdhet. Nästan alla förskolebarn med depression klagar över kroppsliga symtom, t.ex. smärtor, medan hälften av tonåringarna anger sådana symtom. Huvudvärk, mag- och bröstsmärtor är vanligt förekommande. Ängslan, mörkerrädsla, irritation, olustkänslor och separationsångest är exempel på psykiska symtom som förekommer hos barn med depression.

Depressiva tillstånd kan finnas inom många barn- och ungdomspsykiatriska problemområden. Innan man fastställer diagnosen egentlig depression bör differentialdiagnoser som till exempel bipolär sjukdom beaktas.

Det är vanligt med psykisk samsjuklighet vid egentlig depression, vilket påverkar diagnostik och behandlingsinriktning.

Skattningsskalor

Det finns ett mycket stort antal skattningsskalor, huvudsakligen av två typer; intervjubaserade skalor och självskattningsskalor (se Faktaruta 3). Skattningsskalorna är utformade för olika åldersgrupper. Vissa skattningsskalor används huvudsakligen i kliniska studier medan andra skalor med fördel kan användas som komplement vid diagnostik och utvärdering av behandlingsresultatet i klinisk praxis. Skattningsskalor kan även vara till hjälp i dialogen med patient och anhöriga.

Faktaruta 1. Diagnoskriterier enligt DSM-IV**Egentlig depressionsepisod**

A. Minst fem av följande symtom har förekommit under samma tvåveckorsperiod. Detta har inneburit en förändring av personens tillstånd. Minst ett av symtomen (1) nedstämdhet eller (2) minskat intresse eller glädje måste föreligga.

Obs: Inkludera ej symtom som uppenbart beror på somatisk sjukdom/skada eller på stämningsinkongruenta vanföreställningar eller hallucinationer.

- (1) Nedstämdhet under större delen av dagen, så gott som dagligen, vilket bekräftas antingen av personen själv (t.ex. känner sig ledsen eller t.o.m.) eller av andra (t.ex. ser ut att vilja gråta). Obs: Hos barn och ungdomar kan irritabilitet förekomma.
- (2) Klart minskat intresse för eller minskad glädje av alla eller nästan alla aktiviteter under större delen av dagen, så gott som dagligen (vilket bekräftas antingen av personen själv eller av andra).
- (3) Betydande viktnedgång (utan att avsiktligt banta) eller viktuppgång (t.ex. mer än femprocentig förändring av kroppsvikten under en månad), eller minskad alternativt ökad aptit nästan dagligen. Obs: Ta också med i beräkningen om förväntad viktökning hos barn uteblivit.
- (4) Sömnstörning (för lite eller för mycket sömn nästan varje natt).
- (5) Psykomotorisk agitation eller hämning så gott som dagligen (observerbar för omgivningen och inte enbart en subjektiv upplevelse av rastlöshet eller tröghet).
- (6) Svaghetskänsla eller brist på energi så gott som dagligen.
- (7) Känslor av värdelöshet eller överdrivna eller obefogade skuldkänslor (vilka kan ha vanföreställningskaraktär) nästan dagligen (inte enbart självförelöser eller skuldkänslor över att vara sjuk).
- (8) Minskad tanke- eller koncentrationsförmåga eller obeslutsamhet så gott som dagligen (vilket bekräftas antingen av personen själv eller av andra).
- (9) Återkommande tankar på döden (inte enbart rädsla för att dö), återkommande självmordstankar utan någon särskild plan, gjort självmordsförsök eller har planerat för självmord.

B. Symtomen uppfyller inte kriterierna för blandepisod mani/depression.

C. Symtomen orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden.

D. Symtomen beror inte på direkta fysiologiska effekter av någon substans (t.ex. missbruksdrog, medicinering) eller av somatisk sjukdom/skada (t.ex. hypotyroidism).

E. Symtomen förklaras inte bättre med sorgreaktion, dvs. den depressiva symtomatologin har varat längre än två månader efter en närståendes bortgång eller karaktäriseras av påtaglig funktionsförsämring, sjuklig upptagenhet av känslor av värdelöshet, självmordstankar, psykotiska symtom eller psykomotorisk hämning.

Dystymi (300.4)

A. Nedstämd större delen av dagen flertalet dagar under minst två år vilket bekräftas antingen av personen själv eller av andra.

Obs: Hos barn och ungdomar kan sinnesstämningen även vara irritabel, och varaktigheten måste vara minst ett år.

B. Minst två av följande symtom förekommer vid nedstämdhet:

- (1) minskad aptit eller äter för mycket
- (2) för lite eller för mycket sömn
- (3) brist på energi eller svaghetskänsla
- (4) nedvärderar sig själv
- (5) koncentrationssvårigheter eller obeslutsamhet
- (6) hopplöshetskänslor

C. Under tvåårsperioden (ett år hos barn och ungdomar) har personen inte varit besvärsfri, dvs. utan symtom enligt kriterium A och B, under längre period än två månader åt gången.

D. Någon egentlig depressionsperiod (se ovan) har inte förekommit under de första två åren av störningen (ett år hos barn och ungdom); dvs. störningen förklaras inte bättre med kronisk egentlig depression eller med egentlig depression i partiell remission.

Obs: En tidigare egentlig depressionsepisod kan ha förekommit om den gått i fullständig remission (dvs. inga signifikanta symtom under två månader) innan dystymin utvecklats. Om en egentlig depressionsepisod pålagras dystymin någon gång efter de första två åren (ett år hos barn och ungdomar) kan båda diagnoserna ställas.

E. Maniska, blandepisoder mani/depression eller hypomana episoder (se ovan) har aldrig förekommit. Kriterierna för cyklotymi har aldrig varit uppfyllda.

F. Störningen förekommer inte uteslutande under loppet av en kronisk psykos, t ex schizofreni eller vanföreställningsyndrom.

G. Symtomen beror inte på direkta fysiologiska effekter av någon substans (t.ex. missbruksdrog, medicinering) eller av somatisk sjukdom/skada (t.ex. hypotyroidism).

H. Symtomen orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden.

Depression UNS (311)

Kategorin depression UNS innefattar störningar med depressiv förstämning som inte uppfyller kriterierna för egentlig depression, dystymi, maladaptiv stressreaktion med nedstämdhet eller maladaptiv stressreaktion med både ångestkänslor och nedstämdhet. I vissa fall kan även depressiv symtomatologi utgöra en del av ett ångestsyndrom UNS.

Faktaruta 2. ICD-10**För diagnosen lindrig egentlig depression enligt ICD-10 krävs**

- A. att minst två av symtomen nedstämdhet, energifattigdom och minskad aktivitet dominerat under minst de senaste två veckorna
- B. att detta inte kan förklaras av annan kroppslig eller psykisk störning
- C. att minst ett av följande symtom också förekommer, eller totalt minst fyra symtom från A och C:
1. förlust av självförtroende och självuppskattning
 2. överdriven eller obefogad självkritik och nedvärdering av sig själv
 3. återkommande tankar på död eller självmord, och all slags självskadande beteende
 4. upplevd nedsättning av förmågan till tankeverksamhet och koncentration, med vankelmod och beslutsångest
 5. förändrad psykomotorisk aktivitet med antingen minskad rörlighet eller agitation
 6. all slags sömnproblem
 7. ökad eller minskad matlust med medföljande effekt på vikten

Vid lindrig depression är patienten i obalans, men kan i allmänhet genomföra normala aktiviteter.

För att *måttlig egentlig depression* skall föreligga krävs kriterier för lindrig depression samt minst sex symtom från A och C.

Vid måttlig egentlig depression är patienten oftast så påverkad att även vardagliga sysslor är svåra att genomföra.

För att diagnosen *svår egentlig depression* krävs att alla tre symtom från A och minst fem symtom från C föreligger.

Vid svår egentlig depression är patienten handikappad, har ofta starka självföreläuser och självmordstankar samt ofta framträdande kroppsliga symtom bland de som redovisats under punkt C.

Faktaruta 3. Exempel på skattningsskalor som ofta används i kliniken*Intervjubarerade skattningsskalor***Children's Depression Inventory (CDI)**

CDI innehåller 27 items med vardera tre svarsalternativ, som med poängsättning 0–2 ger maximalt möjliga 54 poäng. >13 poäng ger stöd för depression, >15 för medelsvår och >20 för svår depression (Kovacs 1985). CDI kan även användas för självskattning, men skattning i intervjuform är att föredra.

Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

MADRS (Montgomery, et al. 1979) innehåller tio variabler med för varje item sju alternativ och med poängsättning 0–6. Variablerna representerar de operationella A-kriterierna för egentlig depression enligt DSM-IV. Instrumentet är ursprungligen utvecklat för vuxenåldrarna, men kan med fördel även användas i ungdomsåren. Maximalt möjliga är 60 poäng, >20 poäng ger stöd för medelsvår och >30 poäng ger stöd för svår depression.

K-SADS-PL

K-SADS-PL (Kaufman, et al. 1997 och 2000) är en semistrukturerad diagnostisk intervju som syftar till att undersöka nuvarande och tidigare episoder av ett brett spektrum av psykopatologi, inklusive egentlig depression, dystymi och andra affektiva sjukdomar, hos barn och ungdomar i åldrarna 6–18 år. Skattningen (0–3) baseras på information från såväl föräldrar och barn som andra uppgiftskällor och diagnos ställs i enlighet med kriterierna i DSM-III-R och DSM-IV. En ostrukturerad inledande intervju, en screeningintervju och en fördjupning inom fem olika diagnosområden, varav ett är affektiva störningar, inkluderas.

Svensk validering saknas, men instrumentet finns översatt till svenska (Ivarsson, et al. 2000).

*Självskattningsskalor***Beck's Depression Inventory (BDI-C)**

BDI är ursprungligen konstruerat för vuxna, men en omarbetad version (BDI-C) finns för tonåringar (13–18 år). Formuläret består av 21 frågor, vardera med fyra till fem alternativa skattningssalternativ. Svensk standardisering finns (Larsson & Melin 1990, Olsson & von Knorring 1997). Maximalt kan man få 63 poäng, >15 poäng ger stöd för medelsvår depression och >20 poäng ger stöd för svår depression.

Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS-S)

Denna självskattningsvariant av MADRS innehåller nio av de tio items som nämnda instrument inkluderar och kan användas initialt före en intervju enligt MADRS. Uppbyggnaden överensstämmer med MADRS, men intervjuarens bedömning av individens grundstämning har exkluderats. Liksom MADRS lämpar detta instrument sig väl framför allt för åldersspannet 13–18 år. Maximalt kan man få 53 poäng, >18 poäng ger stöd för medelsvår depression och >27 poäng ger stöd för svår depression.

Birleson Depression Self Rating Scale (DSRS)

Denna självskattning består av 18 items med tre svarsalternativ och poängsättning noll till två. Maximalt kan man få 36 poäng, >14 poäng ger stöd för depression. Svensk standardisering finns för ungdomar. Denna skala kan användas av både prepubertala barn och ungdomar.

*Generell funktion- och symtomskattningsskala***Children's Global Assessment Scale (C-GAS)**

C-GAS (Shaffer, et al. 1985), som finns översatt till svenska (Helgesson & Gustafsson 2001) används för skattning av den generella funktionsnivån hos barn och ungdomar i åldrarna 4–18 år. Skattning sker på en kontinuerlig skala 1–100, där ett är lägsta och 100 högsta funktionsnivå. För skattningen kan som hjälp användas exempelsamling (Spurkland & Vandvik 1992) översatt till svenska (Helgesson 2001).

Intervjubaserade skattningar är särskilt lämpliga som del av den kliniska bedömningen av djupt deprimerade patienter medan självskattningsskalor lämpar sig för behandlingsuppföljning av framför allt tonåringar. Inom barn- och ungdomsområdet används ofta CDI i åldrarna 8–13 år och MADRS och BDI i åldrarna däröver. K-SADS-PL kan användas i alla åldersgrupper medan DSRS kan användas av prepubertala barn samt ungdomar. Även en skattning med en global funktionskattningsskala som C-GAS är av stort värde vid den initiala bedömningen och vid uppföljning av behandlingen.

Behandling

Allmänna rekommendationer

Inledningsvis bör en inventering av barnets livs- och relationssituation (familj, skola, kamrater) ske. Om möjligt bör båda föräldrarna engageras så att en så komplett bild som möjligt av patientens hela situation kan erhållas och behandlingen genomföras på bästa sätt. Råd om livsstilsförändringar (dygnsrytm, motion, kost, alkohol och andra droger) ges. En noggrann symtombeskrivning med ett etablerat instrument (se ovan) hjälper ofta patienten att förstå sin situation.

I de fall depressionen är relaterad till psykosociala problem, t.ex. mobbning eller sociala missförhållanden, inriktas behandlingen främst mot dessa.

Vem ska behandla?

Depressionstillstånd hos barn och ungdomar bör behandlas inom verksamhet som har kompetens för psykosocial intervention liksom, i förekommande fall, kunskap om psykofarmakologisk behandling av barn och ungdomar. I verksamheten bör det också finnas god kunskap om barns och ungdomars utveckling samt betydelsen av familj och nätverk.

Psykoterapi

Det finns ett stort antal psykoterapeutiska metoder men effekterna av flertalet av dessa har studerats vetenskapligt i ringa omfattning. I praktiken är också tillgängligheten av de vetenskapligt dokumenterade metoderna begränsad och ojämnt fördelad i landet. Mest studerat är kognitiv beteendeterapi (KBT).

Vid måttlig depression utan suicidrisk finns enligt SBU:s rapport "Behandling av depressionssjukdomar" från 2004 starkast vetenskapligt stöd för KBT i grupp, något svagare stöd för individuell KBT och för interpersonell terapi (IPT). För andra psykoterapiformer för barn och ungdomar redovisas svagt eller obefintligt vetenskapligt stöd. Vid behandling av vuxna finns däremot stöd för effekt av vissa andra typer av korttidspsykoterapier.

För barn under åtta år finns inget vetenskapligt stöd för psykoterapeutisk behandling.

Läkemedelsbehandling

Det finns inga läkemedel godkända för behandling av depression hos barn och ungdomar och extrapoler-

ing utifrån effekt- och säkerhetsdata hos vuxna kan endast göras i begränsad omfattning utom möjligen då det gäller äldre tonåringar. Den kunskap som trots detta finns rörande effekt och säkerhet av antidepressiva läkemedel hos barn bygger huvudsakligen på ett begränsat antal korttidsstudier på selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI).

Bland antidepressiva farmaka har fluoxetin den mest övertygande kliniska dokumentationen med effekt utöver placebo visad i tre oberoende korttidsstudier. Fluoxetin är godkänt för behandling av egentlig depression hos barn och ungdomar i USA. Läkemedlet är ännu ej godkänt inom EU, främst på grund av farhågor från djurförsök (se nedan). Även enstaka studier med sertralin och citalopram har visat effekt. För paroxetin har effekt ej kunnat visas. Fluvoxamin och escitalopram har inte studerats på barn och ungdomar med depression. Djurstudier, liksom fallrapporter, tyder på att behandling med SSRI-preparat, dvs. inte enbart fluoxetin, kan hämma längdtillväxten liksom skelettuppbyggnad och sexuell utveckling.

För SSRI och nyare antidepressiva har en ökad förekomst av självmordsbeteende och självdestruktivt beteende rapporterats. I kliniska prövningar rör det sig oftast om en incidens på mindre än fem procent och en ej signifikant riskökning jämfört med placebo på en till två procentenheter. Inga fullbordade suicid har rapporterats i de placebokontrollerade studierna.

Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmaren (SNRI) venlafaxin har i studier inte varit bättre än placebo. Detta gäller även mirtazapin, en presynaptisk alfa 2-receptorblockerare. För venlafaxin har problem med självmordsbeteende och självdestruktivt beteende av minst samma storleksordning som för SSRI rapporterats.

Gastrointestinala besvär, t.ex. diarré och illamående, och huvudvärk dominerar bland de biverkningar som rapporterats vid behandling med SSRI och SNRI, särskilt vid inledning av behandlingen. Dessa besvär är normalt övergående. Biverkningar som kan kvarstå under behandlingen är bl.a. svettningar och sexuella störningar.

Hos barn har tricykliska antidepressiva (TCA) inte visats vara effektivare än placebo, men kan orsaka betydande biverkningar, bl.a. hjärtrytmrubbningar. För ungdomar finns däremot ett begränsat vetenskapligt stöd för att tricykliska antidepressiva har en viss effekt mot depression.

I de fall läkemedelsbehandling efter noggrant övervägande blir aktuell rekommenderas att barnet och föräldrarna informeras om vilka effekter och biverkningar som noterats i de kliniska studierna. Föräldrarna har en viktig roll att fylla under behandlingen bland annat genom att hjälpa till med medicineringen och genom att vara observanta på eventuella biverkningar.

De riktlinjer för farmakologisk behandling av depression hos barn som ges nedan bygger dels på den kun-

skap som genererats i de kliniska studierna, dels på den kliniska erfarenhet som expertgruppen besitter.

- Vid lindrig depression är läkemedelsbehandling inte indicerad. Vid behandlingsbehov ges psykosocial intervention.
- För barn under åtta år finns inte indikation för läkemedelsbehandling då vetenskapligt stöd saknas.
- Vid medelsvår depression, där det föreligger psykomotorisk hämning, sömnproblem, aptitpåverkan och/eller uttalad anhedoni (minskat intresse eller glädje för nästan allt), hos barn från åtta års ålder och ungdomar, kan tillägg med farmaka vara motiverad om inte psykosociala interventioner givit tecken på förbättring efter 6–8 veckor.
- Vid svår depression med en tydlig melankolisk bild och påtaglig psykomotorisk hämning eller psykotisk bild och då tillståndet inte påverkas av yttre omständigheter, kan det vara indicerat att direkt börja behandla med farmaka samtidigt med psykosociala interventioner.
- De bäst dokumenterade läkemedlen, såväl när det gäller effekt som biverkningar återfinns inom SSRI-gruppen.

Uppföljning av läkemedelsbehandling

Det är lämpligt med ett återbesök inom sju till tio dagar efter att behandlingen inletts. Allmänt gäller att läkaren bör vara väl tillgänglig för patienten och anhöriga. Patienten bör följas regelbundet vad gäller depressionssymtomens svårighetsgrad och biverkningar. Särskilt bör eventuell ångest, rastlöshet, aggressivitet, sömnstörningar och förstärkta självmordstankar uppmärksammas under de första veckornas läkemedelsbehandling. Man bör även vara uppmärksam på att behandling med antidepressiva kan utlösa en mani hos dem som har en bipolär sjukdomsdisposition. Detta är vanligare när depression debuterar i låg ålder.

Före och under behandling bör tillväxt och pubertetsutveckling (längd, vikt, pubertetsstadium enligt Tanner, inklusive testikelstorlek respektive menstruationer) registreras. Skattningsskalor (se ovan) är ett hjälpmedel vid utvärderingen av behandlingsresultatet.

Vid psykofarmakabehandling skall man, liksom vid all läkemedelsbehandling, vara uppmärksam på förekomst av interaktioner, inte bara vad gäller förskrivna läkemedel inklusive p-piller utan också naturläkemedel, alkohol, narkotika och tobak.

De antidepressiva läkemedlens effektdokumentation för barn- och ungdomar består av korttidsstudier. Kunskap saknas för hur länge den unga patienten, som svarat på behandling och blivit stabilt symtomfri, bör fortsätta sin behandling. För vuxna rekommenderas fortsatt behandling under minst sex månader för att förhindra återfall i depression, och begränsade data talar för att samma rekommendation skall ges för behandling av barn och ungdomar.

Utsättning måste göras successivt under 6–12 veckor för att förhindra s.k. utsättningsfenomen som till exempel huvudvärk, illamående, yrsel, parestesier samt symtom som kan likna depressionssymtom. Risken för utsättningsfenomen anses vara något större hos barn och ungdomar än hos vuxna och tycks vara mindre för vissa substanser med lång halveringstid, till exempel fluoxetin.

Risken för återfall är stor men dokumentation rörande profylaktisk långtidsbehandling saknas. Effekt och biverkningar av depressionsbehandling (antidepressiva läkemedel/psykoterapi) bör om möjligt följas inom ramen för ett nationellt kvalitetsregister.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Vid mycket svårbehandlade och djupa depressions-tillstånd kan ECT övervägas.

Deltagarlista

Deltagarnas jävsdeklarationer kan erhållas från Läkemedelsverket.

Senior expert Jane Ahlqvist-Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Doktor Kerstin Asplund
Kvinnohälsan
Box 601
832 23 Frösön

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Projektsamordnare Christina Brandt
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Senior expert Barbro Gerdén
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare/Docent Per Gustafsson
Barn & ungdomspsykiatriska kliniken
Universitetssjukhuset
581 85 Linköping

Med. Doktor Agnes Hultén
NASP
Karolinska institutet
171 76 Stockholm

Professor Bruno Hägglöf
Enheten för barn- och ungdomspsykiatri, By 23
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Överläkare, Med dr, Lars-Olof Janols
Barn & ungdomspsykiatriska kliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Senior expert Ulla Liminga
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Senior expert Hans Melander
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Farmaceut Marianne Møller
Institut for Rationel Farmakoterapi
Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S.
Danmark

Professor emeritus Martin Ritzen
Barnendokrinologen
Karolinska univ. sjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Skol-Psykiatriker Mona Näreskog
Skolhälsan
Utbildningsförvaltningen
104 22 Stockholm

Överläkare Sten Thelander
Projektledare SBU-rapporten
Fastlagsv 40
126 47 Hägersten

Professor Anne-Liis von Knorring
Barn & ungdomspsykiatriska kliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare, Docent Björn Wrangsjö
BUP
Box 17564
118 91 Stockholm

Farmakologisk behandling av depression hos barn och ungdomar – en uppdatering av kunskapsläget

– Bakgrundsdokumentation

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

Uppdatering av SBU-rapport

”Effekten av behandling med farmaka vid depression hos barn och ungdomar”

Anne-Liis von Knorring

Efter att SBU publicerade en genomgång av kontrollerade behandlingsstudier av antidepressiva farmaka till barn och ungdomar med depression har det tillkommit flera placebokontrollerade studier. Här nedan sammanfattas dessa.

Fluoxetin

Ungdomar 12–18 år med egentlig depression indelades i fyra grupper. Den första fick fluoxetin 10–40 mg (N=109), den andra fick placebo (N=112), den tredje fick kognitiv beteendeterapi (CBT, N=111) och den fjärde fick kombinationsbehandling av fluoxetin och CBT (N=107) (1). Studien pågick under tolv veckor och jämn könsfördelning förelåg. Nästan hälften (48 %) hade förutom depression en ytterligare och pågående psykiatrisk diagnos. Vanligast var ångeststörning (27 %) och utagerande beteende (23 %). Endast 10 % hade dystymi-diagnos, men den genomsnittliga durationen i depressiv fas var 40 veckor (3–572). De flesta (86 %) hade sin första depressiva episod under studien och nästan alla (98 %) skattades lida av medelsvår eller svår depression. Kombinationsbehandling med fluoxetin och CBT var signifikant bättre än enbart fluoxetin ($p=0,02$), CBT ($p=0,001$) eller placebo ($p=0,001$). I jämförelse mellan enbart fluoxetin och CBT var fluoxetin signifikant bättre ($p=0,01$). Det förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan CBT och placebo vad gällde svaret på behandling ($p=0,4$). Andelen responders var 71 % med kombinationsbehandling, 61 % med enbart fluoxetin, 43 % med CBT och 35 % med placebo.

Paroxetin

Ytterligare två studier av paroxetin som jämfört med placebo har genomförts vilka inte visade någon skillnad mellan grupperna. Läkemedelsmyndigheten

i USA (FDA) har meddelat att de bedömt att paroxetin inte är visat effektivare än placebo (2). De brittiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna avråder också från användning av paroxetin för behandling av depressioner hos barn och ungdomar på grund av en ökad förekomst av självmordstankar och självmordsförsök (2,3).

Sertralin

Sertralin, 50–200 mg per dygn (medeltal 131 mg) jämfördes med placebo hos 189 respektive 187 barn och ungdomar 6–17 år gamla (4). Detta är ursprungligen två separata studier, som slagits ihop till en. Studien startade med två veckors utvärdering. Alla hade medelsvår eller svår depression. Majoriteten (86 %) hade sin första episod. Hälften hade hereditet för depression. Endast 40 % hade en ytterligare psykiatrisk diagnos. De vanligaste var ångeststörning och trotsyndrom. Patienterna randomiserades till sertralin eller placebo och denna del av studien varade tio veckor. Andelen yngre barn 6–11 år var 47 %. De som behandlats med sertralin förbättrades signifikant mer än de som fick placebo. Redan efter en veckas behandling fanns en skillnad vad gäller global förbättring (CGI-I) och efter två veckor såg man också skillnad med skalor som mätte depressionens svårighet (CDRS-R och CGI-S). Bäst förbättring sågs vad gäller symtomen irritation, självförtroende, gråt, oengagerat tal och underaktivitet. Ungdomar förbättrades mer än de yngre barnen (6–11 år). Vid studiens slut mötte 69 % av dem som fått sertralin kriterierna för respons (40 % förbättring enl. CDRD-R) och 59 % av dem som fick placebo.

Citalopram

Citalopram har prövats i en studie som pågick åtta veckor på barn 7–17 år med egentlig depression (5). De randomiserades efter en veckas enkel-blindbehandling till citalopram 20–40 mg (N=89, 45 barn och 44 ungdomar) eller till placebo (N=85, 38 barn och 47 ungdomar). Den genomsnittliga varaktigheten i depressionsepisoden var knappt 20 månader och för majoriteten (80 %) var det första episoden. Diagnoserna ADHD, PTSD, PDD, CD, ODD, mental retardation och alkohol/drogmissbruk uteslöt deltagande i studien. Psykoterapi eller beteendeterapi fick inte ha påbörjats tre månader före screeningen eller under studien. Vid studiens slut hade 36 % med citalopram och 24 % med placebo svarat ($p < 0,05$). Svar definierades som ≤ 28 enligt CDRS-R. Effektstorleken var 2,9.

En ytterligare studie har gjorts på ungdomar 13–18 år, där 124 randomiserades till citalopram och 120 till placebo (6). De som tagit första tabletten utgjordes av 121 med citalopram och 112 med placebo. Sjutiofyra procent utgjordes av flickor. Majoriteten hade svår depression (MADRS 30 ± 5 , GAF 55 ± 7). Effekten mättes med K-SADS-P, BDI och MADRS. Studien pågick under tolv veckor. Omkring 1/3 avbröt i båda grupperna. Man fann ingen signifikant skillnad mellan aktiv substans eller placebo. Andelen som svarade på behandling (nedstämdhet och anhedoni ≤ 2 enligt K-SADS-P) var 59 % i citalopramgruppen och 61 % i placebogruppen. Eftersom 2/3 även fick olika former av psykoterapi gjordes en post-hoc-analys av dem som inte fått någon sådan behandling och 52 % citaloprambehandlade jämfört med 22 % placebobehandlade svarade på behandling, dvs. MADRS-poäng minskade med > 50 % ($p < 0,05$).

Fluvoxamin

Studier med fluvoxamin vid depression har inte publicerats eller redovisats på kongresser.

Venlafaxin

Två studier, som inte publicerats, har tillkommit där venlafaxin jämförts med placebo hos 7–17 år gamla barn med egentlig depression. Enligt sammanfattning från FDA har ingen skillnad i effekt mellan de som fick aktiv substans och placebo påvisats i dessa studier (7).

Långtidsbehandling med antidepressiva

En placebokontrollerad studie rörande återfallsprevention med fluoxetin finns publicerad (7). Barn och ungdomar randomiserades efter att ha svarat på behandling med fluoxetin 20–60 mg i en placebokontrollerad behandlingsstudie (8). Studien rörande återfallsprevention varade 32 veckor av sammanlagt 51 veckor. Efter akutstudien blev de som inte svarade på fluoxetin 20–40 mg upptitrerade till 60 mg fluoxetin. De som svarade på behandling med 20 mg fick stå kvar på denna dos. För att bibehålla studien

i blind design fortsatte de som började med placebo att behandlas med placebo. Efter 19 veckor randomiserades de som gått i remission (CDRS-R ≤ 28) på fluoxetin till placebo eller fortsatt fluoxetin (9). Sammanlagt ingick 75 barn och ungdomar 8–17 år i denna del av studien (40 med fluoxetin och 35 med placebo). Medeltalet för tiden till återfall var 180 ± 17 dagar för dem som fick fortsatt fluoxetin och 71 ± 10 för dem som fick placebo ($p < 0,05$). Återfall definierades som CDRS-R < 40 och förvärring av depressionssymtom under två veckor eller att det kliniskt bedömdes vara en försämring. Relaps förelåg hos 21 % i fluoxetingruppen och 47 % i placebogruppen. Vid studiens slut var förändringen från baseline inte signifikant skilda mellan fluoxetin och placebo vad gäller CDRS-R totalt, men CGI-I var bättre hos dem som fått fluoxetin än de som fått placebo ($1,9 \pm 1,2$ vs $3,2 \pm 1,8$, $p = 0,011$).

Självskadande beteende

På senare tid har en annan biverkan rapporterats för SSRI och nyare antidepressiva, vilket är en ökad förekomst av självmordstankar och självdestruktivt beteende under första veckorna av behandlingen hos ungdomar. Detta är särskilt uttalat för paroxetin och venlafaxin. Det rör sig dock endast om mindre än fem procent av de behandlade patienterna (10). Inga fullbordade suicid har rapporterats från de placebokontrollerade studierna. I en studie rörande antidepressiv behandling i primärvård fann man att risken för självskadande beteende upp till 18 år var något ökad (OR 1,6) hos dem som fått behandling med SSRI jämfört med dem som fått tricyklika (11). Inga fullbordade suicid fanns rapporterade.

Slutsatser

- Det finns stöd för att fluoxetin är effektivare än placebo för korttidsbehandling av depression (Evidensgrad A).
- Det finns visst stöd för att sertralin och citalopram har effekt mot depression hos ungdomar (Evidensgrad B).
- Paroxetin har inte visats ha bättre effekt än placebo i en publicerad och två opublicerade studier (Evidensgrad A).
- För fluvoxamin saknas helt publicerade studier.
- Studier av långtidseffekt visar visst stöd för att fluoxetin kan minska återfall (Evidensgrad B).
- Inga antidepressiva är godkända i Sverige för behandling av barn och ungdomar.
- I jämförelse mellan kognitiv beteendeterapi (CBT) och fluoxetin finns det visst stöd för att farmakabehandling har bättre effekt på depression än CBT (Evidensgrad B).
- Det finns visst stöd för att kombinationsbehandling CBT och fluoxetin är bättre än enbart fluoxetin (Evidensgrad B).

Tabell I. Randomiserade kontrollerade studier av SSRI och placebo vid depression.

Studie	Ålder år	Antal totalt aktiv/placbo	Diagnos	Substans	Tid veckor	Dos mg	Plasma konc.	Mått	Effekt	Anmärkning
Wagner 2003	6-17	376 (189/187)	MDD DSM-IV	sertralín placebo	10	50-200	nej	CDRS-R CGI-I	sertrr > plac	
March 2004	12-17	327 (216/112)	MDD DSM-IV	fluoxetin placebo	12	10-40	nej	CDRS-R CGI RADS SIQ-Jr	flux > plac	fluox+CBT N=107
Wagner 2004	12-17	178 (93/85)	MDD DSM-IV	citalopram placebo	8	20-40	nej	CDRS-R CGI	cit > plac	1 v. placebo run-in
v Knorrning 2005	13-18	244 (124/120)	MDD DSM-IV	citalopram placebo	12	10-40	ja	K-SADS-BDI MADRS	cit=plac	hög placebo respons
		subgrupp - ej psykoter 65 (29/36)							ej psykoter cit > plac	

Tabell II. Randomiserad kontrollerad studie av fluoxetin och Kognitiv Betende Terapi (CBT) vid depression

Studie	Ålder år	Antal (cbt+aktiv/aktiv/cbt)	Diagnos	Substans	Tid veckor	Dos mg	Plasma konc.	Mått	Effekt	Anmärkning
March 2004	12-17	(107/109/111)	MDD DSM-IV	fluox	12	10-40	nej	CDRS-R CGI RADS SIQ-Jr	fl+CBT > fl fl+CBT > CBT fluox > CBT	mindre suicidalitet med CBT

Tabell III. Randomiserad kontrollerad studie av återfallsprevention med fluoxetin och placebo vid depression

Studie	Ålder år	Antal (aktiv/plac)	Diagnos	Substans	Tid veckor	Dos mg	Plasma konc.	Mått	Effekt	Anmärkning
Emslic 2004	8-17	75 (40/35)	MDD DSM-IV	fluox	32	20-60	nej	CDRS-R CGI-I	fluox > plac	

Referenser

1. March JS, TADS team. Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy, and their Combination for Adolescents with Depression. Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Randomized Controlled Trial *JAMA* 2004;292(7):807–20.
2. FDA statement regarding the anti-depressant Paxil for pediatric population. In: Food and Drug Administration (FDA), USA;2003.
3. Duff G. Safety of Seroxat (paroxetine) in children and adolescents under 18 years - contraindications in the treatment of depressive illness. In: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), UK;2003.
4. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. Two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290(8):1033–93.
5. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Citalopram for the Treatment of Major Depression in Children and Adolescents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1079–83.
6. von Knorring A-L, Olsson GI, Thomsen PH, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharm* 2005. Re-submitted.
7. Dubitsky GM. Review and evaluation of clinical data. Placebo-controlled antidepressant studies in pediatric patients. FDA, HFD 120,2004.
8. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1205–15.
9. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, et al. Fluoxetine Treatment for Prevention of Relapse of Depression in Children and Adolescents: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1397–405.
10. Mosholder AD. Suicidality in pediatric clinical trials of antidepressant drugs: Comparison between previous analyses and Colombia University classification. FDA, D040495,2004.
11. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:389.

Fluoxetin vid egentlig depression hos barn och ungdomar

Hans Melander

Klinisk effekt

Den kontrollerade kliniska effektdokumentationen består av tre korttidsstudier, varav en var företagsdriven (HCJE) och två prövarinitierade (X065, TADS), samt en fortsättningsstudie med syfte att studera relapsförebyggande effekt.

Korttidsstudier

Design

I samtliga studier jämfördes fluoxetin med placebo i en parallellgruppsstudie med åtta (HCJE och X065) eller tolv (TADS) veckors dubbelblind behandling. I två studier (HCJE och X065) föregicks den dubbelblinda behandlingen av en till två veckors singelblind placebobehandling efter vilken placeboresponders exkluderades. X065 var en singelcenterstudie medan de övriga genomfördes som multicenterstudier. I TADS randomiserades till ytterligare två grupper i vilka patienterna behandlades öppet med fluoxetin och kognitiv beteendeterapi respektive enbart kognitiv beteendeterapi.

Studiepopulation

Öppenvårdspatienter av båda könen som uppfyllde DSM-III-R/DSM-IV-kriterierna för egentlig depression och ansågs normalbegåvade samt i studierna HCJE och TADS hade en initial CDRS-R-poäng över 40 respektive 44, kunde inkluderas. I HCJE och X065 inkluderades både barn och ungdomar (8–17 år) medan endast ungdomar (12–17 år) studerades i TADS. Patienter med andra psykiska störningar (bipolär störning, psykotisk depression, ätstörningar, oberoende sömnstörning, borderline-personlighet) och annan allvarlig samtidig sjukdom exkluderades. Även patienter för vilka hög suicidal risk ansågs föreliggande exkluderades.

Dosering

I studie HCJE och TADS tillämpades flexibel dosering med en startdos på 10 mg/dag som efter en vecka höjdes till 20 mg och i den senare studien om möjligt och nödvändigt kunde höjas ytterligare till 40 mg. I X065 studerades fast dosering 20 mg, som

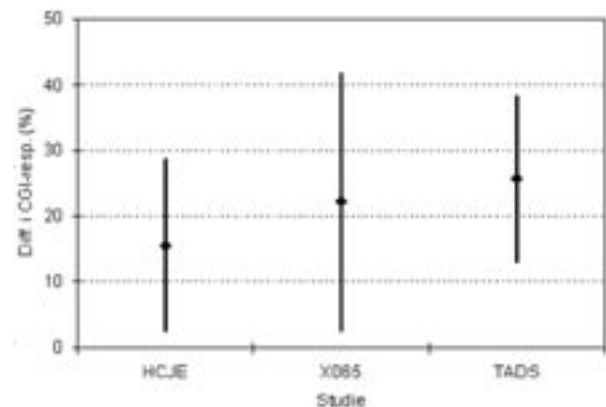
dock vid intolerans kunde halveras genom varannandagsmedicinering.

Effektmått

Gemensamma skattningsskalor i de tre studierna var Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) och Clinical Global Impression of Improvement (CGI-Improvement). I studierna HCJE och X065 användes CDRS-R-responders (minst 30 % reduktion av den initiala poängen) som primärt effektmått medan två primära effektmått specificerades i TADS, totalpoäng på CDRS-R och CGI-responders (Very much improved or Much improved). Bland de sekundära variablerna märks Children's Depression Inventory, Becks Depression Inventory, Montgomery Asberg Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale och Global Assessment of Functioning.

Resultat

Utfallet i korttidsstudierna uppvisade det gängse mönstret i studier för vuxna för en substans med antidepressiv effekt, en blandning av signifikanta och icke-signifikanta resultat med en tydlig positiv tendens överlag (Tabell I och Figur 1).

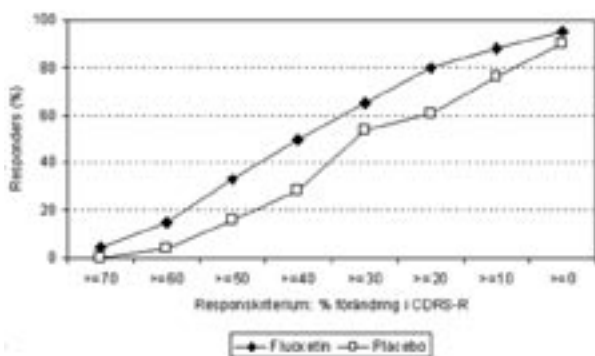


Figur 1. 95 % konfidensintervall för skillnad i andelen CGI-responders (%) i placebo-kontrollerade korttidsstudier

Tabell I. Förändring i CDRS-R och CDRS-R-responders i placebokontrollerade korttidsstudier

Studie/ Antal patienter	Variabel	Fluoxetin	Placebo	P-värde
HCJE N _{Flu} =109, N _{Pla} =101	Total CDRS-R CDRS-R-resp.	-22,1 65,1 %	-14,9 53,5 %	<0,001 0,093
X065 N _{Flu} =48, N _{Pla} =47	Total CDRS-R CDRS-R-resp.	-20,2 58,3 %	-10,5 31,9 %	0,013
TADS N _{Flu} =109, N _{Pla} =112	Total CDRS-R	-22,6	-19,4	0,100

Studie HCJE misslyckades med att uppnå signifikans för den primära effektvariabeln, minst 30 % reduktion av initial CDRS-R-poäng. Dock uppnåddes statistisk signifikans för alla övriga tänkbara responderdefinitioner (Figur 2). I TADS sågs en mindre effekt för den ena primära variabeln Total CDRS-R-poäng medan resultatet för den andra primära variabeln CGI-responders var väl i nivå med utfallet i övriga studier (Figur 1).



Figur 2. Andel (%) CDRS-R-responders för olika responskriterier. Statistiskt signifikanta skillnader ($p < 0,05$) för ≥ 60 , ≥ 50 , ≥ 40 , ≥ 20 och ≥ 10 % reduktion i CDRS-R.

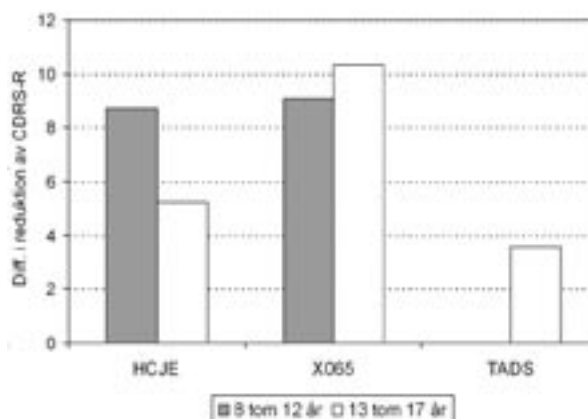
I separata analyser för barn och ungdomar, uppdelade efter ålder utan hänsyn till pubertal status, sågs inga statistiska belägg för att effekten skulle skilja sig mellan åldersgrupperna (Figur 3 och 4). Beträffande reduktion av den initiala CDRS-R-poängen sågs en tendens till mindre uttalad effekt för ungdomar. Med beaktande av den relativt goda effekten som observerades i TADS för CGI-responders finns dock sammantaget inget stöd för att tala om en sämre effekt hos ungdomar jämfört med barn. Kön fördelningen var jämn i alla studier (46–54 % flickor) och effektstorleken var jämförbar för de två könen.

Endast enstaka blygsamma effekter av kognitiv beteendeterapi sågs i TADS-studien. På grund av metodologiska brister kan dessa effekter ej tillmätas något värde.

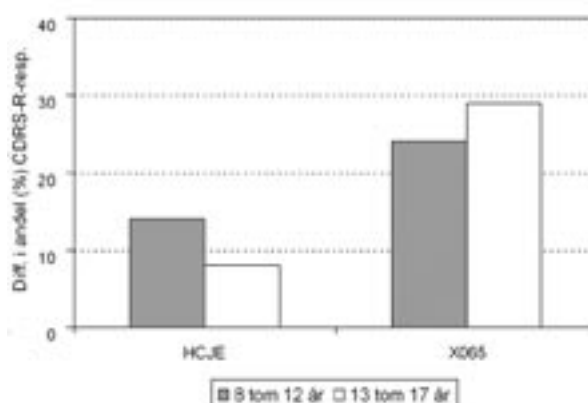
Underhållsbehandling

Kontrollerade data vid underhållsbehandling är begränsade och kommer från en fortsättningsstudie till HCJE. Efter den placebokontrollerade akuta behandlingsperioden följde en subkronisk period på tio veckor under vilken de som svarat på 20 mg fortsatte denna behandling, medan de som ej svarat randomiserades till 20 mg eller 40 mg. För den sista gruppen fanns möjlighet att höja dosen till 60 mg vid uteblivet svar efter fyra veckor. Efter den subkroniska fasen randomiserades responders till fortsatt behandling på aktuell dos eller placebo i maximalt 32 veckor.

Primär effektvariabel var tid till relaps. Relaps ansågs föreligga vid en CDRS-R-poäng över 40 och en period av minst två veckors försämring eller vid en försämring som enligt prövarens bedömning utgjorde skäl för att avbryta behandlingen.



Figur 3. Skillnad (fluoxetin minus placebo) i reduktion av Total CDRS-R-poäng för barn och ungdomar.



Figur 4. Skillnad (fluoxetin minus placebo) i andel (%) CDRS-R-responders för barn och ungdomar.

Totalt randomiserades 40 patienter till den relapsförebyggande perioden. Sex av 20 avbröt på grund av relaps i fluoxetingruppen jämfört med tolv av 20 i placebogruppen ($p=0,046$). I en alternativ analys i vilka endast de med en CDRS-R-poäng över 40 ansågs ha uppnått en relaps sågs likartade resultat avseende både effektstorlek och statistisk signifikans. En tredjedel av återfallen i placebogruppen inträffade inom en månad varför en del av den observerade effektfördelen för fluoxetin kan tänkas bero på utsättnings effekter.

Säkerhet

Säkerhetsdata från kontrollerade studier på barn och ungdomar med egentlig depression finns för drygt 250 patienter behandlade i upp till 51 veckor. De flesta har behandlats med 20 mg/dag.

I den sammanställning som gjorts av Lilly av studie HCJE och X065 sågs i stora drag samma biverkningsmönster som hos vuxna med undantag av maniska reaktioner, vilka förekommer mer frekvent (2,6 %) hos barn och ungdomar, och en sänkning av alkaliska fosfater. Hyperkinesi, agitation, maniska reaktioner, tremor och huvudvärk rapporterades signifikant mer frekvent för fluoxetin jämfört med placebo. Vidare

sågs för fluoxetin en signifikant lägre längdtillväxt (1,1 cm mindre än placebo) efter 19 veckors behandling.

I TADS-studien rapporterades psykiatriska biverkningar för signifikant fler patienter i fluoxetingruppen jämfört med placebogrupperna (20 vs 9). För övriga biverkningar sågs inga signifikanta skillnader.

Av särskilt intresse är självmordsrelaterade händelser. Data avseende detta är dock osystematiskt redovisade i dokumentationen. Enligt Lillys sammanställning rapporterades bland allvarliga oönskade händelser fyra självmordsrelaterade händelser (en självmordstankar, två självmordsförsök, en avsiktlig överdos) på fluoxetin och en (avsiktlig självskada) på placebo i alla barnprovningar (exkl. TADS) (1,75 % vs 0,53 %). Textsträngsökningar för att identifiera ytterligare fall resulterade i en total incidens för självmordsrelaterade händelser på 3,6 % respektive 3,8 %. Incidenssiffrorna för självmordsförsök uppgavs till 2,4 % respektive 1,9 %. Vid begränsning till enbart barnstudier avseende egentlig depression identifierades fyra (1,61 %) självmordsförsök för fluoxetin och två (0,95 %) för placebo.

I säkerhetsvärderingen av TADS-studien fokuserades särskilt på skaderelaterade händelser (självskada, förvärrade självmordstankar, självmordsförsök, skada av andra inklusive aggressiva eller våldsamma tankar mot andra eller egendom) med självmordsrelaterade händelser (självmordsförsök eller förvärrade självmordstankar) som en undergrupp. Skaderelaterade händelser rapporterades för 13 fluoxetinpatienter och sex placebopatienter medan antalet självmordsrelate-

rade händelser var nio respektive fyra.

De data över självmordsrelaterade händelser som rapporterats för fluoxetin i placebo-kontrollerade studier kan inte på något avgörande sätt anses skilja sig från vad som rapporterats för andra SSRI, inklusive paroxetin.

Slutsats

En modest genomsnittlig effekt av fluoxetin vid egentlig depression hos barn och ungdomar har dokumenterats i tre korttidsstudier. Det kan ifrågasättas om den mest uttalade effekten sågs i X065 är representativ för vad man kan förvänta sig i klinisk praxis. Dels är studien en mindre singelcenterstudie, dels är det den enda prövarinitierade fluoxetinstudie på barn och ungdomar med egentlig depression som publicerats före år 2004 (rimligen borde fler försök ha gjorts sedan godkännandet i slutet på 1980-talet). HCJE och TADS utgör troligen en bättre grund för att extrapolera till klinisk praxis.

Det finns inga belägg för att effektstorleken skulle skilja sig mellan barn och ungdomar.

Huvudsakligen har 20 mg/dag studerats och något starkt stöd för att de som ej svarar på 20 mg skulle ha nytta av 40 mg finns ej.

Dokumentationen för långtidseffekt är knapp. Ett visst stöd finns för att fortsatt behandling efter 19 veckor har en relapsförebyggande effekt.

Mycket talar för att fluoxetinbehandling av barn och ungdomar kan medföra ökad risk för skaderelaterade händelser och självmordsrelaterade händelser. Vid varje beslut att behandla måste således de förväntade vinsterna vägas mot dessa potentiella risker.

Självmordsrelaterat beteende vid antidepressiv farmakologisk behandling av barn och ungdomar

Hans Melander

Efter rapporter om att den selektiva serotoninåterupptagshämmaren (SSRI) paroxetin tenderar att ge ett ökat antal självmordsrelaterade händelser (självmordsförsök, självmordstankar och självskadebeteende) jämfört med placebo i studier av deprimerade barn och ungdomar har flera utredningar gjorts där samtliga SSRI och besläktade substanser (mirtazapin och venlafaxin) värderats ur denna aspekt. Utredningarna som har gjorts av de amerikanska och engelska läkemedelsmyndigheterna samt för EU:s räkning av den holländska myndigheten omfattar dels placebokontrollerade studier, dels epidemiologiska studier baserade på den engelska primärvårdsdatabasen för forskning (General Practice Research Database, GPRD).

Placebokontrollerade studier

Av totalt 22 placebokontrollerade studier inkluderades patienter med egentlig depression i femton studier. Övriga studerade barnindikationer var ångest,

tvångssyndrom och social fobi. Behandlingsdurationsen varierade mellan sex och tolv veckor vid egentlig depression och mellan åtta och sexton veckor för övriga indikationer.

Inga självmord inträffade i de placebokontrollerade studierna. För övriga självmordsrelaterade händelser försvåras jämförelserna mellan de olika substanserna av att självmordsförsök, självmordstankar och självskadebeteende rapporterades på olika sätt i olika studier och för olika substanser. Detta har hanterats på skilda sätt i de tre utredningarna varför resultaten skiljer sig något. Det övergripande mönstret, här representerat av resultatet av den engelska utredningen för den sammansatta händelsen självmordsrelaterat beteende (Tabell I), är dock detsamma.

Även om skillnaderna är små och ej statistiskt signifikanta för de enskilda substanserna, med undantag av venlafaxin, ses en genomgående överrisk för självmordsrelaterade händelser på minst 1–2 %-enheter. Denna överrisk är statistiskt säkerställd i en samman-

slagen analys. För fluvoxamin saknas placebokontrollerade data för barn och ungdomar på depressionsindikationen och för mirtazapin finns endast en studie med en självmordsrelaterad händelse vardera i test- och placebo-grupp.

I de placebokontrollerade studierna på övriga indikationer var antalet självmordsrelaterade händelser litet och någon överrisk kunde ej ses.

Epidemiologiska studier

I tre olika fall-kontrollstudier baserade på den engelska primärvårdsdatabasen (GPRD) med fokus på olika substanser och olika kontrollbehandlingar samt olika men överlappande tidsperioder mellan 1988 och 2003 befanns SSRI-preparaten vara associerade med en överrisk för självmordsrelaterat beteende (Tabell II). Inga självmord rapporterades i studierna.

Resultaten måste tolkas med viss försiktighet på

grund av selektiv förskrivning. Patienter med tidigare självmordsbeteende eller tidigare kontakt med psykiatri förskrevs oftare SSRI-preparat än tricykliska antidepressiva. Det fanns även belägg för att paroxetin valdes oftare än andra SSRI för dessa riskpatienter.

Slutsats

Inga självmord bland barn och ungdomar förekom i de placebokontrollerade studierna. Inte heller rapporterades några självmord i de epidemiologiska studierna. Från såväl placebostudierna som de epidemiologiska studierna finns dock klara indikationer på att behandling av depression hos barn och ungdomar med SSRI och besläktade substanser är associerade med en viss förhöjd risk för självmordsrelaterat beteende. Denna överrisk får potentiellt anses gälla alla SSRI och besläktade substanser så länge data saknas som visar att så ej är fallet.

Tabell I. Antal självmordsrelaterade händelser (självmordsförsök, självmordstankar och självskaðebeteende) i placebokontrollerade studier vid depression hos barn och ungdomar.

Substans	Aktiv behandling		Placebo	
	Antal patienter	Antal händelser (%)	Antal patienter	Antal händelser (%)
Citalopram	210	19 (9,0)	197	15 (7,6)
Fluoxetin	465	31 (6,7)	321	14 (4,4)
Paroxetin	378	14 (3,7)	285	7 (2,5)
Sertralin	189	5 (2,7)	184	2 (1,1)
Venlafaxin	182	13 (7,1)	179	3 (1,7)

Tabell II. Resultat från tre fall-kontrollstudier för patienter under 19 år. Odds Ratio för självmordsrelaterade händelser.

SSRI-preparat	Kontroll	Odds Ratio	95 % konfidensintervall
Fluoxetin	Dothiepin	1,3	0,6–3,0
Paroxetin	Dothiepin	1,7	0,7–4,1
Fluoxetin	Amitriptylin	1,4	1,0–1,9
Paroxetin	Amitriptylin	1,6	1,1–2,2
SSRI	TCA*	1,6	1,0–2,5
SSRI	Icke-SSRI**	1,8	1,0–3,2
SSRI	Icke-SSRI***	2,0	1,1–3,6
Paroxetin	Andra SSRI	1,4	0,9–2,2

*) Tricykliska antidepressiva, **) Inklusive venlafaxin, ***) Exklusive venlafaxin

Biverkningsnytt

Spelberoende - en rapporterad biverkan vid Parkinsonbehandling

Leann Dodd och medarbetare har publicerat en artikel som beskriver plötsligt insättande spelmissbruk hos en rad Parkinsonpatienter som behandlats med någon av de båda dopaminagonisterna pramipexol eller ropinirol (1). I Sverige förekommer dessa substanser i läkemedlen Sifrol respektive Requip. Artikelförfattarna presenterar elva levodopabehandlade Parkinsonpatienter, som i samband med att en dopaminagonist satts in, börjat spela på kasino dagligen eller minst två till tre gånger i veckan. De flesta hade någon gång tidigare provat på att spela och i regel förlorat småsummor. Men sedan de kommit upp i höga dagsdoser av pramipexol (4,5–13,5 mg/dag; rekommenderad maximumdos 3,3 mg/dag) eller ropinirol (15–21 mg/dag; rekommenderad maximumdos 24 mg/dag) inleddes en period av tvångsartat spelmissbruk, ibland med stora förluster av pengar (i ett fall \$200,000). I samband med att pramipexol respektive ropinirol sattes ut försvann det nya spelmissbruksbeteendet. Tidigare har liknande fallrapporter publicerats av sammanlagt sex forskargrupper som tillsammans presenterat femton Parkinsonpatienter med spelberoende under behandling med dopaminagonister (2–7).

Det är väl känt att missbrukare av centralstimulantia under ruset kan komma in i ett stereotypt upprepat beteende med inslag av tvångskaraktär. Centralstimulantiamissbrukarna kallar fenomenet att ”punda” (efter pundhuvud och termen ”punding” har till och med tagits upp i engelskspråkig facklitteratur). I ett sådant tillstånd kan missbrukaren i timtal upprepa en viss sysselsättning (t.ex. att plocka isär och sätta ihop en väckarklocka eller putsa skor eller naglar) (8). Försök att avbryta beteendet medför ångest och aggressivitetutbrott, vilket även beskrivits hos vissa av de

spelberoende Parkinsonpatienterna. I en svensk rapport om spelberoende och dess samband med drogmissbruk (9) framhålls att på svarta spelklubbar säljs amfetamin och kokain till gästerna för att stimulera spelberoendet, men även alkohol och heroinmissbruk förekommer (dvs. ämnen vilkas beteendeeffekter helt eller delvis medieras via dopaminfrisättning inom vissa hjärnområden). Det förefaller således som om det kända stereotypa beteendet vid överdosering av centralstimulantia förekommer i form av spelberoende vid behandling med höga doser av de nya dopaminagonisterna av Parkinsons sjukdom.

Referenser

1. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2005;62.
2. Seedat S, Kesler S, Niehaus DJ, et al. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents. *Depress Anxiety* 2000;11:185–6.
3. Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, et al. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:170–2.
4. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:422–3.
5. Montastruc JL, Schmitt L, Bagheri H. Comportement pathologique de jeu au cours d'une maladie de Parkinson traitée par lévodopa et bromocriptine. *Rev Neurol Paris* 2003;159:441–3.
6. Kurlan R: Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:433–7.
7. Avanzi M, Uber E, Bonta F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2004;25:98–101.
8. Gunne LM: Narkomani – medicinska fakta. Akademiförlaget Göteborg 1975.
9. Helling S: Det är som ett kärleksförhållande. Spelmissbruk bland ungdomar. *CAN Rapport nr 72*, 2003.

Biverkningsarbetet år 2004

Många olika uppgifter

Året 2004 har varit ett intensivt arbetsår för Biverkningsenheten på Läkemedelsverket. Rutinarbetet med **signalspaning** av misstänkta läkemedelsbiverkningar spontant inrapporterade i det nationella systemet och i periodiska säkerhetsuppdateringar har utgjort en viktig del. Stora insatser av Läkemedelsverkets enheter har också gjorts inom EU-samarbetet. Utöver detta har året också inneburit arbete med förbättringsprocesser både vad gäller interna arbetsflöden och med utvecklingsprojekt inom ramen för Biverkningsutredningen. Det har inneburit bearbetning av förslag som avser en breddning av rapportörskåren, elektronisk rapportering, myndighets-samverkan och en reformering/utveckling av signalarbetet i samråd med regionala biverkningscentra.

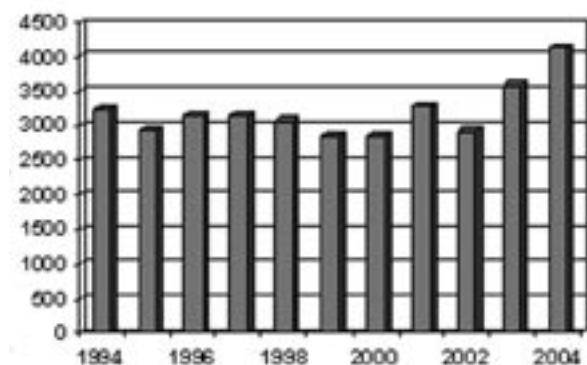
Nedan redovisas signalarbetet och årsstatistiken från den nationella spontanrapporteringen.

Signalspaning

”Ökad rapportering”

Spontanrapporteringen av biverkningar är fortsatt ett viktigt verktyg för säkerhetsuppföljning av läkemedel. Den ökade rapporteringen från svenska hälso- och sjukvården som noterades under föregående år har fortsatt att öka även under år 2004. Vid årets slut uppgick antalet rapporter till över 4 000 (se statistik nedan för mer detaljerad redovisning). En förklaring skulle kunna vara resultatet av rapporteringsfrämjande insatser som gjorts under det gångna året.

Intressant att notera är en ökad rapportering från sjuksköterskor samt att antalet spontana rapporter från kvalitetsregister i sjukvården ökat. Nedan ses antal biverkningsrapporter per år under den senaste tioårsperioden.



Vilken information kan spontanrapporteringen ge? Det är viktigt att vara medveten om att en betydande underrapportering sannolikt fortfarande råder och att rapporteringsfrekvenser påverkas av sådana faktorer som försäljningsvolym, tidpunkter och mediafokus. Systemet är därför bättre lämpat att användas för att fånga upp signaler på ovanliga biverkningar än att dra

slutsatser om exakt antal/förekomst. Spontanrapporteringen kompletterar därmed den information om de vanligaste biverkningarna av läkemedel som erhålls från kliniska vetenskapliga studier inför ett eventuellt godkännande.

”En EU utredning om dagen”

Signalspaning görs även i företagets insända dokumentation. Läkemedelsverket har åtagit sig en betydande uppgift inom det gemensamma EU-arbetet. Regelverket anvisar tillverkare som ansvarar för ett godkänt läkemedel att regelbundet inkomma med *säkerhetssammanställningar* till myndigheterna. Detta innebär att företagen med intervall lämnar in bl.a. statistik och fallrapporter på samtliga biverkningar av läkemedlet som företaget fått kännedom om under den period som förflutit sedan godkännandet. Läkemedelsverket har under år 2004 ansvarat för bedömning och författande av säkerhetsrapporter för 20–25% av samtliga läkemedel som godkänts inom EU, via den centrala eller ömsesidiga proceduren, vilka sedan skickas på remiss till övriga medlemsländer. I praktiken har detta, baserat på antal arbetsdagar per år, inneburit leverans av en rapport om dagen fortlöpande under året 2004. Ofta leder slutsatser i sådana rapporter till att företagen uppmanas intensivt bevaka vissa typer av biverkningar eller inkomma med kompletterande information alternativt åläggs att planera uppföljningsstudier eller ändra produkttexterna avseende information om ex kontraindikationer, varningar och försiktighet eller information om nya biverkningar.

Data från nationella biverkningsregistret år 2004

För att möjliggöra en jämförelse med tidigare sammanställning av biverkningsdata för år 2003 har samma upplägg gjorts i nedanstående sammanställning med biverkningsdata för år 2004 från det svenska biverkningsregistret.

Antal rapporter och ålders- och könsfördelning

Från den svenska hälso- och sjukvården inkom år 2004 till Läkemedelsverket 4 185 biverkningsrapporter, varav 4 087 spontanrapporter och 98 rapporter från kvalitetsregister, s.k. icke-interventionsstudier. I icke-interventionsstudier förskrivs läkemedlet på sedvanligt sätt och beslutet att ta med patienten i studien är klart åtskilt från förskrivningen.

I nedanstående sammanställning kommer endast data från inkomna 4 087 spontanrapporter år 2004 att presenteras. Rapporterna från icke-interventionsstudier redovisas separat i slutet av sammanställningen.

Tabell I: Åldersfördelning

Ålder (år)	Antal rapporter (%)
0–20	943 (23)
21–40	646 (16)
41–60	1 029 (25)
61–80	1 129 (28)
81–100	335 (8)
okänd	5 (<1)
Totalt	4 087 (100)

Kommentar: I åldersgruppen 0–20 år (23 %) utgjorde vaccinbiverkningar, liksom år 2003, den största andelen av inrapporterade biverkningar. Könsfördelningen i rapporterna var 60 % kvinnor och 40 % män. Majoriteten av de rapporterade vaccinbiverkningarna är lindriga lokala reaktioner (se kommentarer till Tabell IV och V).

Tabell II: Fördelning med avseende på allvarlighetsgrad

Biverkningarnas allvarlighetsgrad	Antal rapporter (%)
Allvarliga*–ej dödsfall	1 320 (32)
Allvarliga*–dödsfall	166 (4), 115**
Ej allvarliga	2 594 (63)
Okänt	7 (<1)
Totalt	4 087 (100)

Kommentar: * En allvarlig biverkning är en sådan som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till invalidisering eller medför missbildning. I 166 rapporter har dödsfall rapporterats, varav i **115 av dessa rapporter har ett samband mellan läkemedelsreaktionen och det rapporterade dödsfallet *inte kunnat uteslutas*.

Tabell III. Biverkningarnas förlopp

Förloppet	Antal rapporter (%)
Okänt	734 (18)
Tillfrisknat utan men	2 349 (57)
Tillfrisknat med bestående men	67 (2)
Ej tillfrisknat vid anmälningsdatum	751 (18)
Dödsfall där ett samband med läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas*	115 (3)
Dödsfall pga. annan orsak än läkemedlet	51 (1)
Oklart	20 (<1)
Totalt	4 087 (100)

Kommentar: * Ett orsakssamband mellan läkemedlet och dödsfallet kan inte uteslutas, vilket *inte* betyder att ett orsakssamband mellan läkemedlet och dödsfallet har säkerställts. Bland biverkningsrapporter med rapporterade dödsfall har i 69 % (115 av 166 rapporter) ett samband mellan läkemedelsreaktionen och det rapporterade dödsfallet *inte kunnat uteslutas*.

Majoriteten av rapporterna gällde patienter i åldersgrupperna 61–80 år (28%) respektive 41–60 år (25 %) (Tabell I).

Biverkningarnas allvarlighetsgrad och förlopp

36 % av biverkningsrapporterna bedömdes innehålla allvarliga biverkningar (Tabell II). I första hand är det allvarliga respektive oförutsedda biverkningar som ska rapporteras.

Majoriteten av patienterna (57 %) tillfrisknade utan men, 2 % tillfrisknade med bestående men, 18 % hade ej tillfrisknat vid anmälningsstillfället och i 18 % av fallen var förloppet okänt. 4 % av patienterna i biverkningsrapporterna dog och för 69 % av dessa dödsfall kunde ett orsakssamband mellan dödsfallet och läkemedelsreaktionen inte uteslutas (Tabell III).

Sambandsbedömning

För majoriteten (91 %) av biverkningsrapporterna kan ett orsakssamband mellan läkemedlet och den rapporterade biverkningen *inte uteslutas*. Bland biverkningsrapporter med rapporterade dödsfall har i 69 % (115 av 166 rapporter) ett samband mellan läkemedelsreaktionen och det rapporterade dödsfallet *inte kunnat uteslutas*. Detta betyder dock *inte* att ett orsakssamband mellan läkemedlet och dödsfallet har säkerställts. Det rapporterade dödsfallet kan naturligtvis vara orsakat av läkemedlet i fråga men kan även vara orsakat av andra läkemedel som patienten står på, kan vara orsakat av patientens bakomliggande sjukdom eller ha uppkommit oberoende av läkemedlet.

Fördelningen av biverkningar på misstänkta läkemedel

Rapporter – totalt

Läkemedel som används för att behandla infektionssjukdomar (ATC-kod J) respektive sjukdomar och tillstånd i nervsystemet (ATC-kod N) tillhörde, liksom år 2003, de mest inrapporterade misstänkta läkemedlen år 2004 (Tabell IV). Vacciner mot bakteriella infektioner och virusinfektioner (inklusive kombinationer) var mest frekvent förekommande bland J-läkemedlen respektive antidepressiva läkemedel bland N-läkemedlen.

Tabell IV. Fördelning av anmälda biverkningar under år 2004 på ATC-koder för olika läkemedel

ATC-kod	Antal misstänkta läkemedel i rapporter totalt (%)	Antal misstänkta läkemedel i rapporter med allvarliga biverkningar – inklusive dödsfall (%)	Antal misstänkta läkemedel i rapporter med dödsfall där ett samband med läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas (%)	Försäljning DDD/TIND **)
J. Infektionssjukdomar	1 142 (23)	306 (16)	9 (5)	18
N. Nervsystemet	1 017 (21)	389 (20)	16 (10)	239
C. Hjärta och kretslopp	589 (12)	201 (10)	6 (4)	375
B. Blod och blodbildande organ	424 (9)	357 (18)	99 (59)	125
L. Tumörer och rubbningar i immunsystemet	376 (8)	229 (12)	19 (11)	9
M. Rörelseapparaten	366 (8)	164 (8)	9 (5)	64
A. Matsmältningsorgan och ämnesomsättning	225 (5)	85 (4)	5 (3)	263
G. Urin- och könsorgan samt könshormoner	193 (4)	89 (5)	3 (2)	109
V. Varia	177 (4)	51 (3)	0	0
R. Andningsorganen	139 (3)	20 (1)	0	140
D. Hud	92 (2)	15 (1)	0	253
H. Hormoner, exkl könshormoner	65 (1)	37 (2)	1 (<1)	39
P. Antiparasitära, insektsdödande och repellerande medel	33 (<1)	10 (<1)	0	<1
Naturläkemedel	20 (<1)	6 (<1)	0	(ingen uppgift)
S. Ögon och öron	18 (<1)	6 (<1)	0	15
Totalt *)	4 876 (100)	1 965 (100)	167 (100)	1 650

*) Summan av antalet misstänkta läkemedel överstiger antalet biverkningsrapporter, vilket beror på att en patient kan ha stått på flera läkemedel samtidigt.

**) DDD/TIND= Antal definierade dygnsdoser per 1000 invånare och dag

Tabell V. De mest rapporterade läkemedel totalt år 2004

Läkemedel (ATC-kod)	Antal rapporter (%)
Infanrix-Polio+ Hib (pulver); Hib-vaccin (J)	247 (6)
Waran (B)	176 (4)
DiTeBooster (J)	146 (4)
Trombyl (B)	88 (2)
Priorix (J)	70 (2)
Vioxx (M)	63 (2)*
Pentavac (J)	61 (1)
Zolofit (N)	59 (1)
Remicade (L)	51 (1)

Kommentar: Vacciner var år 2004, liksom år 2003, de mest frekvent rapporterade läkemedlen. *Vioxx drogs på företagets initiativ in från marknaden 2004-09-30. Under år 2004 har Vioxx angivits som misstänkt läkemedel i 63 rapporter, varav 60 % (38/63) av dessa rapporter inkom efter 2004-09-30.

Tabell VI. De mest rapporterade läkemedel med allvarliga biverkningar (inklusive dödsfall) år 2004

Läkemedel (ATC-kod)	Antal rapporter (%)
Waran (B)	146 (10)
Trombyl (B)	86 (6)
Vioxx (M)	44 (3)*
Remicade (L)	39 (3)
Zolofit (N)	23 (2)
Enbrel (L)	22 (1)
Plavix (B)	21 (1)
Heracillin (J)	18 (1)
Klexane	17 (1)
Infanrix-Polio+ Hib (pulver); Hib-vaccin (J)	17 (1)
Methotrexate Wyeth Lederle (J)	17 (1)

Kommentar: Waran, Trombyl och Vioxx var de mest frekvent rapporterade läkemedlen i rapporter med allvarliga biverkningar år 2004. Många patienter står på antikoagulantia-behandling och på kombinationer av behandling med antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel pga. allvarlig sjukdom med risk för komplikationer i sig. *Under år 2004 har Vioxx angivits som misstänkt läkemedel i 44 rapporter med allvarliga biverkningar, varav 66% (29/44) av dessa rapporter inkom efter indragningen 2004-09-30.

Infanrix-Polio+Hib (vaccin), Waran (antikoagulantium) och diTeBooster (vaccin), i fallande ordning, var de läkemedel som förekom i flest antal rapporter år 2004 (Tabell V). Samtliga är läkemedel med stor användning. I vaccinrapporterna är lindriga lokala reaktioner de mest frekvent rapporterade biverkningarna.

Rapporter med allvarliga biverkningar (inklusive dödsfall)

Bland rapporter med allvarliga biverkningar (inklusive dödsfall) var läkemedel tillhörande ATC-grupperna N, B, J och L, liksom år 2003, de mest inrapporterade misstänkta läkemedlen (Tabell IV). Det är t.ex. antidepressiva medel, analgetika, neuroleptika (N-läkemedel), vacciner, antibakteriella medel för invärtes bruk (J-läkemedel), antikoagulantia (B-läkemedel) och immunhämmande medel, cytostatiska/cytotoxiska medel (L-läkemedel).

Waran (antikoagulantium), Trombyl (trombocyttaggregationshämmande medel) och Vioxx* (antiinflammatoriskt medel), i fallande ordning, var de läkemedel som förekom i flest antal rapporter med allvarliga biverkningar år 2004 (Tabell VI).

* Drog på företagets initiativ in från marknaden 2004-09-30

Rapporter med dödsfall där ett samband med läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas

I 115 rapporter med dödsfall, där ett samband med läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas, har 167 misstänkta läkemedel rapporterats. I Tabell VII återfinns misstänkta läkemedel vilka har rapporterats vid mer än ett tillfälle:

B-läkemedel

59% (99 av 167) av de rapporterade misstänkta läkemedlen var läkemedel med ATC-kod B, specifikt läkemedel för att behandla blodproppsbildning, med inrapporterade blödningar (framför allt i hjärnan).

Mest frekvent förekommande läkemedel var *Waran* i 47 rapporter. *Trombyl*, *Actilyse*, *Rapilysin*, *Fragmin*, *Klexane*, *Plavix*, *Heparin Leo*, *Metalyse* och *Reopro* och förekom i 13, 7, 6, 5, 5, 5, 4, 3 respektive 2 rapporter. I flera rapporter förekom dessa misstänkta antikoagulantia/trombocyttaggregationshämmande medel tillsammans med varandra och i enstaka rapporter tillsammans med Waran.

L-läkemedel

11% (19 av 167) var läkemedel med ATC-kod L (immunhämmande medel och cytostatiska/cytotoxiska medel), vilka har kända allvarliga biverkningar och ofta ges till patienter med svår bakomliggande sjukdom. I inkomna rapporter har bl.a. blod-, luftvägs- och infektionsassocierade biverkningar inrapporterats. I en rapport har intrauterin fosterdöd, spontanabort i vecka 30 med multipla missbildningar, rapporterats. I detta fall hade mamman medicinerat med metotrexat, vilket sattes ut i graviditetsvecka 12.

Methotrexate Wyeth Lederle, *Xeloda*, *Enbrel* och *Remicade* förekom i 2, 2, 2 respektive 2 rapporter vardera.

N-läkemedel

10% (16 av 167) var läkemedel med ATC-kod N (läkemedel för att behandla sjukdomar och tillstånd i nervsystemet).

Leponex och *Clozapine Alparma* (klozapin), neuroleptika för behandling av psykosor, förekom i 5 rapporter.

Leponex förekom i 4 rapporter. I en rapport har njursvikt, acidosis och hjärtstillestånd rapporterats. *Leponex* förekom i denna rapport som misstänkt läkemedel tillsammans med Glucophage (metformin). Bedömning har gjorts att ett samband mellan dödsfallet och läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas för metformin, men kan uteslutas för klozapin. Enligt utlåtandet är det möjligt att metformin kan ha utlöst en mjölksyraacidosis som kan ha bidragit till förloppet genom en sekundär hyperkalemi med ökad risk för hjärtarytmier.

Plötslig död, hjärtmuskelinflammation och lungemboli har rapporterats i respektive en rapport vardera. I rapporten med inrapporterad plötslig död förekom *Leponex* som misstänkt läkemedel tillsammans med Cisordinol (zuklopentixol) och Cipralext (escitalopram) och bidrag av möjlig interaktion diskuterades. Obduktionerna visade hjärtförstoring i två fall, varav i ett av dessa fall även omfattande hjärtmuskelinflammation, och uttalad åderförkalkning i hjärtats kranskärl i ett fall.

Clozapine Alparma, med inrapporterad dilaterad kardiomyopati som dödsorsak, förekom i en rapport.

M-läkemedel

5% (9 av 167) var läkemedel med ATC-kod M (medel för rörelseapparaten).

Vioxx (rofecoxib), ett antiinflammatoriskt medel med smärtlindrande och febernedsättande effekt, förekom i 3 rapporter. I 2 rapporter har hjärtinfarkt rapporterats. I en rapport har koronarsjukdom rapporterats. Obduktionen i sistnämnda fallet visade en stenoserande koronarskleros och hjärthypertrofi.

C-läkemedel

6% (6 av 167) var läkemedel med ATC-kod C (medel för hjärta och kretslopp).

Lanacrist (digitalis), ett medel vid hjärtsjukdom, förekom i 2 rapporter. I dessa rapporter har bradykardi, förhöjd serumkoncentration med digitalisförgiftning och njurpåverkan/-svikt rapporterats. I bakomliggande sjukdomshistorier fanns multipel hjärtsjukdom, hjärtsvikt och förmaksflimmer. I ena rapporten förekom vid sidan av digitalis även två urindrivande medel, furosemid och spironolakton, som misstänkta läkemedel.

Tabell VII. De mest rapporterade läkemedel med dödsfall, där ett samband med läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas, år 2004.

Preparatnamn (ATC-kod)	Antal rapporter (Antal dödsfall)	Andel rapporter i %
Waran (B)	47	41
Trombyl (B)	13	11
Actilyse (B)	7	6
Rapilysin (B)	6	5
Fragmin (B)	5	4
Klexane (B)	5	4
Plavix (B)	5	4
Heparin Leo (B)	4	3
Leponex (N)	4	3
Metalyse (B)	3	3
Vioxx (M)	3	3
Methotrexate	2	2
Wyeth Lederle (L)		
Reopro (B)	2	2
Lanacrist (C)	2	2
Xeloda (L)	2	2
Enbrel (L)	2	2
Remicade (L)	2	2
Diklofenak	2	2
Merck NM (M)		

Kommentar: B-läkemedlen var år 2004, liksom år 2003, de mest frekvent rapporterade läkemedlen bland dödsfall där ett samband med läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas. Blödningar är vanliga och välkända biverkningar för dessa läkemedel och vid behandling är det en balansgång mellan risken för död som komplikation till blodproppssjukdomen och biverkning av läkemedlet.

Fördelningen av biverkningar på diagnosgrupper

Fördelning av biverkningar på diagnosgrupper visar att de mest rapporterade biverkningarna var, liksom år 2003, hudbiverkningar, allmänna symtom, neurologiska biverkningar och biverkningar från mag-tarmkanalen. Allmänna symtom innefattar många ospecifika reaktioner, t.ex. immunologiska reaktioner, medvetanderubbning, temperatur – och viktpåverkan. Lokal reaktion, feber, exantem, klåda och urtikaria, i fallande ordning, var de mest frekvent rapporterade biverkningarna år 2004 (Tabell VIII).

När det gäller rapporterade *allvarliga biverkningar* dominerade blodbiverkningar och biverkningar från mag-tarmkanalen. Blödning i hjärnan, anemi och angioödem (lokal ansvällning av hud eller slemhinna) var de mest frekvent rapporterade biverkningarna i rapporter som har bedömts som allvarliga. I dessa rapporter som har bedömts som allvarliga har antingen förloppet eller *någon* av de rapporterade biverkningarna bedömts som allvarliga (Tabell IX).

Vid dödsfall, där ett samband med läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas, var 58 % av rapporterade biverkningar blodbiverkningar. Cerebral blödning var den mest frekvent rapporterade biverkningen som har rapporterats i 49 % av dessa rapporter (Tabell X).

Tabell VIII. De mest frekvent rapporterade biverkningar totalt år 2004

Biverkningsdiagnos	Antal rapporter (%)
Lokal reaktion	369 (9)
Feber	295 (7)
Exantem	201 (5)
Klåda	163 (4)
Urtikaria	139 (3)
Angioödem	121 (3)
Illamående	113 (3)
Smärta	102 (2)
Huvudvärk	99 (2)
Yrsel	91 (2)

Tabell IV. De mest frekvent rapporterade allvarliga biverkningar (inklusive dödsfall) år 2004

Biverkningsdiagnos	Antal rapporter (%)
Blödning cerebral	83 (6)
Anemi	58 (4)
Angioödem	55 (4)
Feber	51 (3)
Mixed liver reaktion	42 (3)
GI blödning uns	40 (3)
Anafylaktisk reaktion	39 (2)
Lungemboli	34 (2)
Kräkningar	31 (2)
Konfusion	29 (2)

Tabell X. De mest frekvent rapporterade biverkningar vid dödsfall, där ett samband mellan dödsfallet och läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas, år 2004.

Biverkningsdiagnos	Antal rapporter (%)
Blödning cerebral	56 (49)
Blödning subdural	5 (4)
Lungemboli	4 (3)
Njurinsufficiens	4 (3)
Blödning cerebellär	3 (3)
GI blödning uns	3 (3)
Hjärtinfarkt	3 (3)
Acidos	2 (2)
Agranulocytos	2 (2)
Asystoli	2 (2)
Benmärgsdepression	2 (2)
Blödning	2 (2)
Blödning intraabdominell	2 (2)
Blödning subarachnoidal	2 (2)
Bradykardi	2 (2)
Hyperglykemi	2 (2)
Intoxikation	2 (2)
Levernekros	2 (2)
Mjölksyraacidosis	2 (2)
Mors subita	2 (2)
Mucositis	2 (2)
Myokardit	2 (2)
Pneumocystitis carini-infektion	2 (2)

Icke-interventionsstudier

98 rapporter inkom från kvalitetsregister, s.k. icke-interventionsstudier. I samtliga rapporter är Remicade (68 %) respektive Enbrel (32 %) rapporterade misstänkta läkemedel. 98 % (96/98) av biverkningsrapporterna bedömdes innehålla allvarliga biverkningar. Sju av rapporterna gäller dödsfall, varav i fyra rapporter ett samband mellan dödsfallet och läkemedelsreaktionen inte kan uteslutas.

Fördelning av biverkningar på diagnosgrupper visar att de mest rapporterade biverkningarna, i fallande ordning, var luftvägsbiverkningar, allmänna symtom, cirkulationsbiverkningar och infektionssocierade biverkningar. Pneumoni, anafylaktisk reaktion och sepsis var de mest frekvent rapporterade biverkningarna.

Återrapportering till hälso- och sjukvården

Ovanstående sammanställning med biverkningsdata för år 2004, från det nationella biverkningsregistret, är en fortsättning på återrapporteringen till hälso- och sjukvården, vilken utför ett viktigt arbete genom att rapportera misstänkta biverkningar. De mest rapporterade läkemedlen är läkemedel med stor användning. Majoriteten av dödsfallen är kopplade till välkända risker.

Läkemedelsverket (LV) försöker även verka för en bättre biverkningsrapportering genom att uppmana sjukvården till ökad rapportering. Likaså pågår som tidigare en genomgripande utredning av det nuvarande rapporteringssystemet för att ta fram en förenklad rapporteringsrutin vilket skulle underlätta för sjukvården.

Vid sidan av spontanrapporteringen hämtas kunskap om misstänkta läkemedelsbiverkningar, s.k. biverkningssignaler, även från andra källor, t.ex. periodiska säkerhetssammanställningar från industrin, epidemiologiska studier, vetenskapliga litteraturen och från andra medlemsländer inom EU och från WHO. Detta ger möjlighet till snabbare och mer heltäckande bedömning av biverkningssignaler.

Läkemedelsverket ansvarar för att läkemedel ska vara både effektiva och säkra och följas under hela sin livscykel. Detta innebär åtgärder för säkerhetsuppföljning av läkemedel såväl före godkännande som under användning i syfte att snabbt kunna identifiera signaler om misstänkta nya och allvarliga biverkningar av läkemedel samt bedöma om det eventuellt finns en ökad säkerhetsrisk och hur stor denna är.

Läkemedelsmonografier

Aclasta (zoledronsyra)

Infusionsvätska 5 mg/100 mL (0,05 mg zoledronsyra/mL)

ATC-kod: M05B A08

Novartis Europharm Limited

Sammanfattning

Aclasta innehåller den sedan tidigare godkända bisfosfonaten zoledronsyra. Läkemedlet har godkänts för behandling av Pagets sjukdom. Zoledronsyra (5 mg i intravenös engångsdos) har jämförts med risedronat (30 mg dagligen under två månader) i två studier hos patienter med Pagets sjukdom. Efter sex månader uppvisade sammantaget 96 % av patienterna behandlade med zoledronsyra terapeutiskt svar och 89 % normalisering av alkaliska fosfater i serum medan motsvarande frekvenser för risedronat var 74 % respektive 58 % ($p > 0,0001$). Ingen skillnad avseende förändring av svårighetsgraden av smärta framkom mellan de två läkemedlen. Säkerhetsprofilen är den förväntade för i.v. administrerade bisfosfonater vid icke malign sjukdom.

Godkännandedatum 15 april 2005 (centrala proceduren).

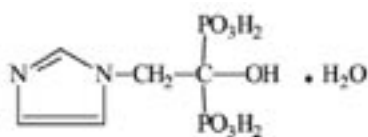
Läkemedelsverkets värdering

Zoledronsyra är den tredje bisfosfonaten som har godkänts för behandling av Pagets sjukdom. Läkemedlet har betydligt bättre effekt än risedronat och har dessutom fördelen av att det ges som en engångsdos.

Terapeutiska indikationer

Behandling av Pagets sjukdom.

Verksam beståndsdel



Den aktiva beståndsdel är zoledronsyra och tillhör substansklassen bisfosfonater.

Klinik

Bakgrund

Prevalensen av Pagets sjukdom anges till upp till 3 % i den europeiska populationen över 55 år. I Sverige är den metaboliska bensjukdomen mindre vanligt förekommande. Sjukdomen är något vanligare hos män än hos kvinnor och karakteriseras av fokal ökning av benomsättningen i ett (monoostotisk sjukdom) eller flera ben (polyostotisk sjukdom). I afficerade områden ökar osteoklastaktiviteten med benresorption som följd. Denna följs av desorganiserad uppbyggnad av ny benvävnad av låg kvalitet och dålig hållfasthet. Pagets sjukdom medför en betydande morbiditet med olika symtom som bensmärter, patologiska frakturer, bendeformiteter, sekundär osteoartros och dövhet. Osteosarkom är en sällsynt komplikation. Andra komplikationer inkluderar spinal stenos, intern hydrocefalus och andra nervskador på grund av bendeformiteterna.

Läkemedelsbehandling av Pagets sjukdom bygger på läkemedel som hämmar den ökade osteoklastiska benresorptionen. Sedan tidigare är bisfosfonaterna

etidronat och risedronat godkända för behandling av Pagets sjukdom. Nu har även zoledronsyra godkänts för Pagets sjukdom. Zoledronsyra är sedan tidigare (2001) godkänt under namnet Zometa för behandling av patienter med tumörinducerad hyperkalcemi samt förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser.

Klinisk effekt

Doseffektstudier

Relevanta doseffektstudier avseende behandling av Pagets bensjukdom saknas.

Pivotala studier

De två pivotala studierna inkluderade män (67,8 %) och kvinnor med Pagets sjukdom. 74,2 % av patienterna var 65 år eller äldre. Ungefär 2/3 av patienterna hade polyostotisk sjukdom och 61 % hade smärter vid behandlingsstart.

Utgångsvärdet av alkaliska fosfater i serum (ALP) var två gånger övre referensvärdet eller högre. Den kortaste wash-out perioden avseende tidigare behandling med kalcitonin och bifosfonat var 90 respektive 180 dagar. Patienter med kreatininclearance <30 mL/minut inkluderades inte.

I den ena studien (1) ingick 172 patienter och i den andra (2) 185 patienter. De randomiserades till zoledronsyra (engångsinfusion av 5 mg zoledronsyra under minst 15 minuter), respektive risedronat (30 mg risedronat dagligen under två månader).

Primärt effektmått var andelen patienter som uppnådde terapeutiskt svar definierat som normalisering av ALP eller åtminstone 75 % minskning av överskottet ALP (= patientens utgångsvärde av ALP minus punkttestimatet för referensintervallet) vid slutet av den sjätte månaden efter behandlingsstart. Bland

sekundära effektmått ingick tid till terapeutiskt svar, förändring av smärtscore över tid samt förändring av CT_x i serum och urin. (CT_x är en markör för benresorption, se nedan). En explorativ analys gjordes avseende andelen patienter som nådde normalisering av ALP över tid. I MITT- (modified intent-to-treat) analysen ingick alla randomiserade patienter med utgångsvärde av ALP och minst ett ALP-värde därefter. Denna population omfattade 97,2 % av alla randomiserade patienter.

Andelen patienter med terapeutiskt svar framgår av Tabell I och andelen patienter med normalisering av ALP vid sex månader framgår av Tabell II.

Tid till terapeutiskt svar var signifikant kortare med zoledronsyra än med risedronat, 62,7 dagar jämfört med 108,2 dagar i den ena studien och 62,7 dagar jämfört med 103,1 dagar i den andra. Ingen signifikant skillnad uppkom avseende förändring av smärtscore mellan patienterna som behandlats med zoledronsyra respektive risedronat.

I en kombinerad analys av de två studierna framkom att effekten av zoledronsyra var relativt konsistent och oberoende av ålder eller kön, medan effekten föreföll att avta något med stigande ålder hos de risedronatbehandlade patienterna (Tabell III). Andelen patienter med terapeutiskt svar var oberoende av utgångsvärdet av ALP för de båda bisfosfonaterna.

Man har gjort en uppföljning av en del (84,6 %

av zoledronsyrapatienterna och 84,3% av risedronatpatienterna) av patienterna med terapeutiskt svar vid slutet av de två huvudstudierna. Efter arton månader förelåg bibehållet terapeutiskt svar hos 98,6 % av de analyserade patienterna behandlade med zoledronsyra medan motsvarande andel var 66,4 % hos patienterna behandlade med risedronat.

Effekter på benomsättningsmarkörer

Målnivåerna vid behandling med bisfosfonater vid Pagets sjukdom är referensintervallen för benomsättningsmarkörer hos premenopausala kvinnor. Dessa anses indikera en behandlingsintensitet som är säker för benvävnaden.

Förändringarna av benmetabolismen över tid studerades med två markörer för resorption, s-beta- CT_x (serum beta-carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen) and u- α - CT_x (urine alpha-carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen) och bl.a. två markörer för benformation s-ALP (alkaliska fosfataser i serum) och s-PINP (serum amino-terminal propeptide of type I collagen i serum). Bisfosfonatbehandlingen minskade resorptionsmarkörerna tidigare än markörerna för benformation. Som framgår av figur 1–4 nåddes målnivåerna för alla fyra markörerna i genomsnitt vid behandling med zoledronsyra men inte med risedronat.

Tabell I. Andelen patienter med terapeutiskt svar vid sex månader (MITT)

Studie	Behandling	n	Andel (%)	Skillnad (95 % konfidensintervall)	p-värde
1	zoledronsyra	88	95	0,20 (0,09–0,31)	<0,0001
	risedronat	89	75		
2	zoledronsyra	88	97	0,23 (0,12–0,35)	<0,0001
	risedronat	82	73		

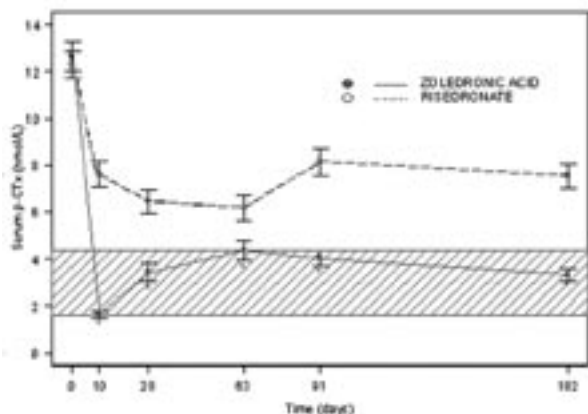
*) Skillnaden mellan zoledronsyra – minus risedronat.

Tabell II. Andelen patienter med normalisering av ALP vid sex månader (MITT)

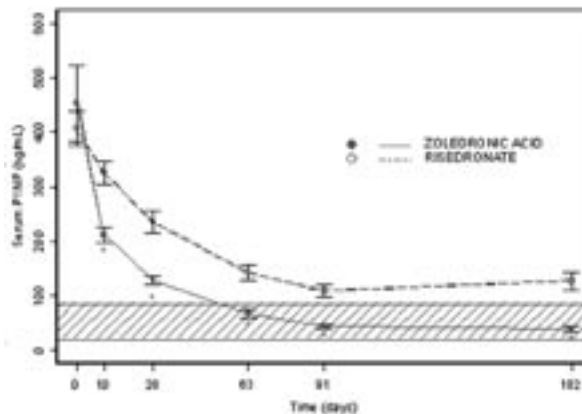
Studie	Behandling	n	Andel (%)	Skillnad (95 % konfidensintervall)	p-värde
1	zoledronsyra	88	89	0,32 (0,19–0,46)	<0,0001
	risedronat	89	56		
2	zoledronsyra	88	89	0,29 (0,15–0,43)	<0,0001
	risedronat	82	60		

Tabell III. Andelen (%) patienter, uppdelade i demografiska subgrupper, med terapeutiskt svar vid sex månader (MITT). Sammantaget resultat från de två studierna.

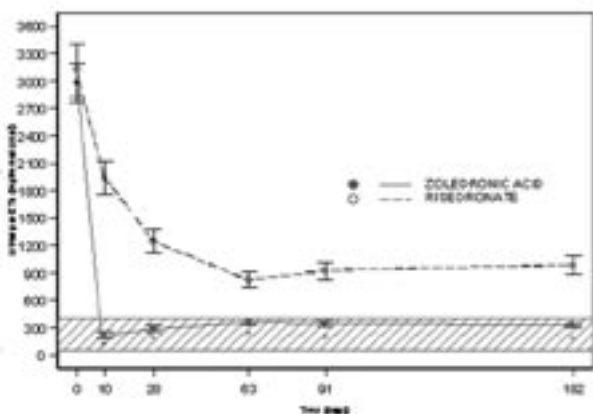
Subgrupp	zoledronsyra	risedronat
Ålder		
<65 år	100	0,82
65–74 år	97	0,78
>74 år	93	0,66
Kön		
Kvinna	97	0,74
Man	95	0,75



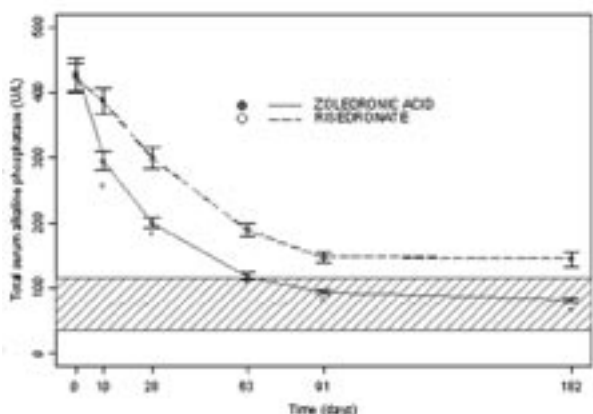
Figur 1. Förändring av s-beta-CT_x vid behandling med zoledronsyra och risedronat. (Streckat område är referensintervallet för s-beta-CT_x).



Figur 4. Förändring av s-PINP vid behandling med zoledronsyra och risedronat. (Streckat område är referensintervallet för s-PINP).



Figur 2. Förändring av u-alfa-CT_x vid behandling med zoledronsyra och risedronat. (Streckat område är referensintervallet för u-alfa-CT_x).



Figur 3. Förändring av ALP vid behandling med zoledronsyra och risedronat. (Streckat område är referensintervallet för ALP).

Säkerhetsvärdering

De vanligaste biverkningarna som bedömdes ha samband med behandlingen med zoledronsyra var influensaliknande symtom (11,9 %), feber (6,8 %), huvudvärk (6,2 %), illamående (5,6 %), skelettsmärta (4,5 %), muskelvärk (6,2 %) och ledvärk (4,0 %). De flesta av dessa symtom debuterade inom tre dagar efter läkemedelstillförelsen och de upphörde vanligen inom fyra dagar efter symtomdebuten. Hypokalcemi var också vanlig och noterades hos 4,4 % (8/177, varav två var symtomatiska). Dessa två patienter hade inte tagit D-vitamin och kalcium enligt ordination. Detta understryker vikten av att ge D-vitamin och kalcium i tio dagar i samband med zoledronsyra-behandling.

Inga njurproblem framkom i denna population.

Litteratur

- 1—2. Av tillverkaren tillhandahållen opublicerad dokumentation, vilken har accepterats för publicering.
3. N Engl J Med 2005;353:898-908.

Aftasol (amlexanox)

ATC-kod: A01A D07

Oral pasta 5 %

Meda AB

Sammanfattning

Aftasol, oral pasta, innehåller som aktiv substans amlexanox som är en oralt aktiv lipoxygenashämmare, vars verkningsmekanism vid munsår inte är helt känd. Läkemedlet har godkänts för behandling av aftösa munsår. Godkännandet baseras på en metaanalys av fyra studier omfattande totalt cirka 1200 patienter med en behandlingstid varierande mellan 4 och 10 dygn. Enligt denna var mediantiden till ulcusläkning 4,9 dygn i aftasolgruppen medan den var 5,6 dygn i vehikelgruppen. Motsvarande mediantider för komplett smärtfrihet var 3,4 respektive 4,1 dygn. Båda skillnaderna var signifikanta ($p < 0,001$).

Säkerhetsmässigt noterades lokala symtom i låg frekvens.

Godkännandedatum: 25 maj 2005 (ömsesidigt erkännande).

Läkemedelsverkets värdering

Aftasol är ett nytt läkemedel för behandling av aftösa munsår. Den kliniska effekten är marginell.

Ciloxan (ciprofloxacin)

ATC-kod: S02A A

Örondroppar, lösning 3 mg/mL

Alcon Sverige

Sammanfattning

Ciloxan är en örondroppe innehållande ciprofloxacin som godkänts för behandling av akut medelsvår till svår extern otit. Godkännandet baseras på en studie där Ciloxan jämförs med Cortisporin, vilken innehåller neomycinsulfat 0,35 %, polymyxin B 10 000 IU/mL och hydrokortison 1 %. Jämförbar klinisk utläkning av infektionerna konstaterades hos patienterna med positiv odling före behandling, 96,3 % av de Ciloxan-behandlade patienterna respektive 91 % av patienterna som behandlades med Cortisporin. Inga allvarliga biverkningar noterades i de kliniska studierna.

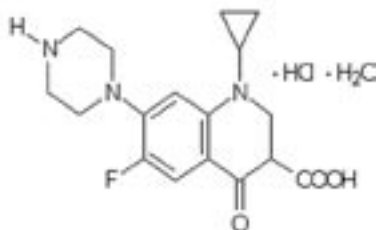
Godkännandedatum: 23 juni 2005 (nationell procedur).

Läkemedelsverkets värdering

Ciloxan örondroppar innehåller ciprofloxacin och är ytterligare ett alternativ för behandling av extern otit. Fördelar är läkemedlets antimikrobiella spektrum omfattande *Pseudomonas aeruginosa* och att användning vid perforerad trumhinna ej är kontraindicerad.

Verksam beståndsdel

Den aktiva beståndsdel är ciprofloxacin. I preparatet föreligger ciprofloxacin som hydrokloridmonohydratsalt. Saltet är lösligt i vatten.



Indikationer

Akut medelsvår till svår extern otit med smärta, ödem, erytem och vätskning från yttre hörselgången.

Bakteriödling bör tas före behandlingsstart.

Hänsyn skall tagas till officiella riktlinjer för användning av antibiotika.

Dosering

Vuxna

4 droppar 2 gånger dagligen i hörselgången.

Barn >1 år

3 droppar 2 gånger dagligen i hörselgången.

Säkerhet och effekt hos barn under ett år har inte studerats.

Där öronpinne krävs för applicering kan dosen dubbleras första gången, dvs. 6 droppar för barn och 8 droppar för vuxna.

Rekommenderad behandlingstid: 7 dagar.

För att förhindra kontamination av droppspetsen och lösningen måste man undvika kontakt mellan spetsen och örat, hörselgången, omgivande vävnad och andra föremål. Håll flaskan ordentligt tillsluten när den inte används.

Klinik

Bakgrund

Ciprofloxacin är ett bredspektrumantibiotikum som funnits på marknaden sedan 1980-talet som tabletter och i parenterala beredningsformer. Ciprofloxacin finns även sedan tidigare i beredningsformer för oftalmologiskt bruk i styrkan 3 mg/mL.

De antibiotikainnehållande läkemedel som hittills funnits godkända för behandling av extern otit är alla kombinationsprodukter som även innehåller kortison.

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet har utvärderats i en singelblind (utvärderaren blindad) randomiserad multicenterstudie omfattande 909 patienter, såväl barn som vuxna med måttlig till allvarlig akut extern otit med mindre än 4 fyra veckors symtom (1). Smärtans intensitet definierade otitens svårighetsgrad (måttlig – konstant men tolerabel smärta, allvarlig – intensiv och opåverkbar smärta). Utöver smärta krävdes även minst lindrig svullnad av hörselgången och minst måttlig inflammation samt konstaterad ömhet vid palpation. Patienter med icke-intakt trumhinna, mediaotit, malign otitis externa, uppenbar virus- eller svamporsakad otit exkluderades ur studien. Bakteriödling togs vid inklusion (se Tabell I). Patienter med positiv odling med streptokocker exkluderades ur studien.

Tabell I. Isolerade species i behandlingsgrupperna före terapi. Modifierade Intention-to-Treat data (MITT*).

MITT	Behandling			
	Ciloxan		Cortisporin	
Organism	N	%	N	%
Microbacterium alconae	11	2,9	11	2,9
Microbacterium otitis	23	6	23	6
Pseudomonas aeruginosa	179	46,6	181	47,3
Staphylococcus aureus	21	5,5	22	5,7
Staphylococcus caprae	17	4,4	9	2,4
Staphylococcus epidermidis	18	4,7	23	6

* MITT = alla patienter som fick studieläkemedlet och var odlingspositiva för bakterier dag 1.

Tabell II. Klinisk och mikrobiologisk utläkning vid utvärdering dag 18. Modifierad per protokollanalys.

Behandling	Klinisk utläkning		Mikrobiologisk eradikation		Totalt
	Nej, n (%)	Ja, n (%)	Nej n (%)	Ja n (%)	
Ciloxan	8 (3,7)	206 (96,3)	10 (4,7)	204 (95,3)	214
Cortisporin	18 (9)	182 (91)	16 (8)	184 (92)	200
Totalt	26	388	26	388	414

Tabell III. Klinisk utläkning för CILOXAN vs CORTISPORIN utifrån pre-terapi isolat. Modifierad per protokollanalys.

MPP	Behandling								P-värde
	Ciloxan				Cortisporin				
	Utläkt		Nej		Utläkt		Nej		
	Nej	Ja		Nej	Ja		Nej	Ja	
Pre-terapi isolat	N	%	N	%	N	%	N	%	
Pseudomonas aeruginosa	6	4,2	136	95,8	15	11,11	120	88,9	0,03
Gram positiva bakterier	5	4,5	107	95,5	18	16,7	90	83,3	<0,01

I studien jämfördes Ciloxan med två örondroppar, Cortisporin som innehåller neomycinsulfat 0,35%, polymyxin B 10 000 IU/mL och hydrokortison 1 %. Den andra komparatorn var Ciprodex, innehållande 0,3 % ciprofloxacin kombinerat med dexametason 0,1 %. Resultaten från Ciprodexarmen är inte inkluderade ansökan och därför ej bedömda. Placeboarm saknades. Dosen av Ciloxan var 3 droppar (barn) resp. 4 droppar (vuxna) två gånger dagligen medan Cortisporin doserades 3 droppar (barn) resp. 4 droppar (vuxna) tre gånger dagligen. Behandlingstiden var 7 dagar. Primär utvärderingsvariabel var klinisk svar (0-utläkt, 1-förbättring, 2-ingen förändring, 3-försämring), bedömt av "blindad" utvärderare, dag 18 (+/- 3 dagar). Patienterna värderade därutöver två gånger dagligen smärtan på en 4-gradig skala. Sekundära utvärderingsvariabler var behandlande läkares värdering av kliniskt svar, inflammation, ödem, ömhet och sekretion. Även mikrobiologisk effekt utvärderades genom odling dag 18 för de patienter som hade positiv bakterieodling med isolat vid besöket före behandling.

Med Ciloxan örondroppar läkte infektionerna ut kliniskt i 96,3 % jämfört med 91,0% hos patienterna som behandlats med Cortisporin (MPP, s.k. modifierad per protokollanalys = alla patienter utvärderbara enligt per protokollanalys och som var odlingspositiva dag 1, se tabell 2). Skillnaden mellan Ciloxan och Cortisporin var högre i gruppen barn 0–12 år (98,15 % respektive 91,58 %. Mikrobiologisk utläkning framgår av Tabell III.

Farmakodynamik och farmakokinetik

Ciprofloxacin uppvisar in vitro ett brett antibakteriellt spektrum omfattande gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas aeruginosa* och grampositiva bakterier inkluderande *Staphylococcus aureus*. Ciprofloxacin antimikrobiella spektrum är relevant för den bakteriella flora som ligger bakom majoriteten av akuta externa otiter.

Säkerhetsvärdering

Produkten innehåller bensalkonklorid vilket tidigare inneburit att användning vid perforerad trumhinna varit kontraindicerat pga. av befarade ototoxicitet. Vid studier på marsvin, när ciprofloxacin innehållande kliniskt relevanta koncentrationer av bensalkonklorid, administrerades bakom trumhinnan, gav ingen signifikant toxicitet i innerörat.

Inga allvarliga biverkningar rapporterades i den kliniska studien. En vanlig biverkan i den kliniska studien var klåda (1,3 %), ett symptom som emellertid ofta förekommer vid extern otit och därför är svårvärderat. Den kliniska erfarenheten från användning av ciprofloxacin såväl peroralt som parenteralt är stor och ingen ototoxicitet är rapporterad.

Litteratur

(1) Av företaget inlämnad dokumentation.

Hexvix (hexaminolevulinat)

ATC-kod: V04C X

Pulver och vätska till lösning till intravesikal användning

PhotoCure ASA

Sammanfattning

Den underliggande farmakologiska principen för Hexvix, semiselektiv uppladdning av porfyriner i tumör-celler, har länge använts vid fotodynamisk terapi. Hexvix har nu godkänts för detektion av blåscancer såsom *carcinoma in situ* (CIS), hos patienter med känd blåscancer eller stark misstanke om blåscancer, baserat på t.ex. cystoskopiundersökning eller positiv urincytologi. Den kliniska dokumentationen omfattar totalt 605 utvärderbara patienter. Som komplement till standardcystoskopi med vitt ljus medger fluorescencystoskopi med Hexvix en förbättrad diagnostik av framför allt tunna lesioner. Systemiska biverkningar har ej noterats i de kliniska studierna. Risken för lokala biverkningar i form av övergående kontraktioner i blåsan samt sveda förefaller ökad. Det har inte visats att mer komplett terapi efter undersökning med fluorescencystoskopi leder till bättre behandlingsresultat på sikt.

Godkännandedatum: 17 september 2004 (nationellt godkännande).

Läkemedelsverkets värdering

Hexvix är det första läkemedel, med fotodynamisk verkningsmekanism, som godkänts som diagnostikum. Effekt på klinisk handläggning av patienter har visats och storleken av denna effekt ter sig kliniskt relevant om patienter med en hög incidens av blåstumörer undersöks. Hexvix utgör därför ett tillskott vid diagnostik av urinblåsetumörer.

Klinik

Hexvix, hexaminolevulinat, kan användas för detektion av tumörer i urinblåsan. Efter instillation av Hexvix sker med viss selektivitet uppbyggnad av porfyriner i tumör-celler. Vid belysning med blått ljus ses fluorescens från dessa celler. Vid cystoskopi underlättas då detektionen framför allt av tunna lesioner som *carcinoma in situ* (CIS). Detta har visats i kliniska studier som totalt inkluderat 605 utvärderbara patienter.

Effekt

I den viktigaste av dessa studier, PC B303/01, inkluderades totalt 162 patienter. Syftet var att visa att patienter som genomgått fluorescencystoskopi gavs en mer fullständig behandling än om de endast undersöktes med cystoskopi med vitt ljus. Grad av "fullständig behandling" definierades efter algoritm som avspeglar behandlingsrekommendationer utgivna av European Association of Urology. Således påverkades utfallsmåttet endast av om lesioner upptäcktes som förändrade behandlingen av den enskilda patienten. Histologi utgjorde "gold standard" vid klassifikation av lesioner. Oberoende urolog som var "blindad" för typ av cystoskopi använde algoritmen för att utifrån sjukhistoria, cystoskopifynd, etc. ange lämplig behandling.

Studien genomfördes som en inpatientundersökning där patienten först undersöktes med cystoskopi med vitt ljus. Alla misstänkta lesioner kartlades. Därefter följde undersökning med blått ljus och ny kartläggning. För att minska risken för systematiskt fel, randomiserades vissa patienter till undersökning

endast i vitt ljus. I slutna kuvert gavs information om ev. undersökning med blått ljus. Tanken var att undersökande läkare då inte skulle tveka att kartlägga också mindre påtagliga fynd i avvaktan på den "bekräftande" undersökningen i blått ljus. Efter kartläggning biopsierades alla kartlagda lesioner.

I det ursprungliga protokollet krävdes att "behandlingsnivån" förändrades för att utfallet skulle vara positivt, t.ex. från resektion enbart till resektion + profylaktisk kemoterapi. Efter protokollstillägg räckte det med att fler maligna lesioner resekerades.

Enligt den ursprungliga definitionen påverkades terapin i 18 % av fallen (95 % CI 12; 25 %) så att en mer omfattande behandling gavs på grund av sant positiva fynd vid fluorescencystoskopi. Om även fler resektioner definierades positiv behandlingspåverkan var utfallet 21 % (95 % CI 15; 29 %). Fler falskt positiva fynd (biopsi med "negativ" histologi) registrerades efter fluorescencystoskopi, 37 % mot 26 %, men detta kan inte förklara den positiva effekten. Också vid en isolerad värdering av utfallet efter fluorescencystoskopi mot utfallet vid undersökning i vitt ljus sågs en signifikant effekt.

Också i övriga studier sågs ett positivt utfall med avseende på detektion av lesioner. Detektionsfrekvensen för CIS var 50 % vid cystoskopi med vitt ljus och 95 % för cystoskopi med blått ljus. För papillära lesioner varierade frekvensen mellan 85 % och 94 % för cystoskopi med vitt ljus och mellan 91 % och 100 % vid cystoskopi med blått ljus. Observera att vid denna typ av jämförelse det "sanna" antalet lesioner är okänt; referensen här är histologiverifierade lesioner som detekterats med vitt och/eller blått ljus.

Säkerhet

Systemexponeringen efter installation av Hexvix i blåsan är obetydlig och inga sannolika systemiska biverkningar har noterats. Studiedesignen gör det svårt att värdera lokaleffekterna av instillation av Hexvix i blåsan, men förekomsten av övergående kontraktioner i blåsan samt obehag i form av brännande känsla förefaller öka.

Uppbyggnad av fluorescerande porfyriker ses också vid inflammatoriska tillstånd. Undersökning med fluorescencystoskopi bör undvikas i fall av inflam-

merad blåsa, t.ex. efter behandling med BCG, dels pga. ökad risk för falskt positiva fynd, dels pga. en teoretisk risk för en cytotoxisk effekt vid belysning av porfyrinuppladdade celler.

I studierna har fluorescencystoskopi endast använts vid undersökning av patienter med hög risk för blåscancer och endast i samband med biopsitagning. Inga patienter har följts med upprepade undersökningar. Det har inte visats att mer komplett terapi efter undersökning med fluorescencystoskopi leder till bättre behandlingsresultat på sikt.

Ritalin (metylfenidathydroklorid)

ATC-kod: N06B A04

Beredningsform: tabletter 10 mg respektive hårda kapslar med modifierad frisättning, 20, 30 och 40 mg.

Novartis Sverige AB

Sammanfattning

Sedan 2002 finns en depotberedning av metylfenidathydroklorid marknadsförd i Sverige för behandling av barn med Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) och som doseras en gång dagligen. Metylfenidathydroklorid finns nu även godkänt som tablett med dosering två gånger dagligen och hård kapsel med modifierad frisättning med dosering en gång dagligen under namnet Ritalin.

Ritalin har godkänts som en del i behandlingsprogrammet av barn över sex år och tonåringar med ADHD. Den godkända indikationstexten betonar att farmakologisk behandling skall ges till barn med ADHD först sedan andra behandlingsåtgärder prövats. Om behandling med metylfenidat är indicerad, skall denna ingå som en del i ett behandlingsprogram som innefattar såväl psykologiskt som socialt stöd till barnet och dess familj samt pedagogiska insatser i skolan.

Ritalin är ett narkotikaklassat läkemedel och förskrivningsrätten är begränsad till specialister i barn- och ungdomspsykiatri samt barn- och ungdomsneurologi med habilitering (se LVFS 2002:7). Efter särskild prövning kan Läkemedelsverket medge förskrivningsrätt även till läkare med annan specialistkompetens.

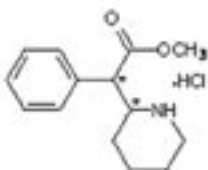
Godkännandedatum: 15 juni 2005 (nationell procedur).

Läkemedelsverkets värdering

Ritalintabletter och Ritalinkapslar med modifierad frisättning är ytterligare två metylfenidatläkemedel godkända för behandling av ADHD hos barn och tonåringar. Godkännandet av Ritalintabletter ger tillgång till en beredningsform som underlättar finjustering av metylfenidatdosen.

Verksam beståndsdel

Den verksamma beståndsdel i Ritalin är metylfenidat i form av hydrokloridsaltet. Metylfenidat är kiral och kan teoretiskt föreligga som fyra stereoisomerer, ett *erythro*- och ett *threo*-enantiomerpar. I Ritalin ingår racematet av *threo*-metylfenidat. Metylfenidathydroklorid är löslig i vatten och metanol, löslig i etanol och svårslöslig i aceton och kloroform.



Metylfenidathydroklorid

Ritalin finns tillgänglig i två beredningsformer, hårda kapslar med modifierad frisättning och tabletter med direkt frisättning. Den modifierade frisättningen hos kapslarna uppnås genom kombination av två olika typer av dragerade korn, en typ som ger direkt frisättning och en typ som ger fördröjd frisättning.

Klinik

Farmakokinetik

Ritalin kortverkande tablett absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås efter en till två timmar. Halveringstiden i plasma är cirka tre timmar.

Ritalin kapslar med modifierad frisättning innehåller två typer av läkemedelsinnehållande korn. Efter

oral administrering fås två koncentrationstoppar, en efter cirka en till två timmar och en andra topp efter fem till sju timmar. Beredningsformen medger dosering en gång dagligen. Kapseln kan delas och innehållet strös över och intas med mindre mängd kall föda.

Efter peroral administrering av radioaktivt märkt metylfenidat utsöndras cirka 90 % i urinen och 1–3 % i faeces som metaboliter inom 48–96 timmar. Endast små mängder av ometaboliserat metylfenidat (<1 %) återfinns i urinen.

Klinisk effekt

Godkännandet av Ritalintabletter stöds av bibliografiska data (1–7). En review-artikel från 1977 presenterar 57 studier, de flesta dubbelblinda och 36 placebo-kontrollerade avseende substansen metylfenidat på indikation ADHD enligt kriterier beskrivna i DSM-III eller DSM-III-R. Sjuttiofem procent av de hyperaktiva barnen som behandlades med metylfenidat förbättrades på kort sikt. Publicerade studier där metylfenidats effekter på kognitiv förmåga och beteende studerats och där effekten jämförts med beteendeterapi upp till 14 månader ingår i bedömningen.

Godkännandet av Ritalina hårda kapslar med modifierad frisättning stöds förutom av ovanstående bibliografiska data av två produktspecifika studier (ref 8,9).

I den första studien (8) ingick 34 skolbarn med ADHD. Studien, en enkeldos crossover studie, utvärderade effekt och farmakokinetisk profil av fyra

beredningsformer/dosvarianter av metylfenidat med modifierad frisättning. Effekten utvärderades med SKAMP (skattningsskala enl Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn & Pelham) och Math Test där metylfenidat dubbelblint jämfördes med placebo. SKAMP utvärderar uppmärksamhet (attention) och uppförande (deportment) medan Math Test mäter antalet problemlösningsförsök respektive korrekta lösningar. Primär utvärderingsvariabel var AUC för uppmärksamhetspoäng i SKAMP. Resultat se Tabell I.

Studien visar att en dos Ritalin med modifierad frisättning i doserna 17,5; 20 och 25 mg effektivt förbättrade uppmärksamhet och uppförande och ökade den kognitiva förmågan såväl morgon som eftermiddag.

I den andra studien (9) ingick 137 barn med ADHD (DSM-IV). Medelåldern var 8,9 år. Efter en veckas washout titrerades Ritalin individuellt till 10 mg/dag (n=3), 20 mg/dag (n=15), 30 mg/dag (n=14), eller 40 mg/dag (n=33), dosering en gång dagligen i två veckor. Effekten utvärderades med Conners ADHD-skala för lärare (CADS-T) och föräldrar (CADS-P). Båda skalorna inkluderar totalt 18 punkter från DSM-IV (ouppmärksamhet 9, överaktivitet/impulsivitet 9) (se resultat i Tabell II). Därutöver användes Clinical Global Impression of Improvement Scale. Primär utvärderingsvariabel var totalpoäng för CADS-T och delpoäng för ouppmärksamhet och hyperaktivitet/impulsivitet.

Tabell I. SKAMP och Math Test scores. Medel-AUC värden; ITT population 34 barn med ADHD. (Protocol 02).

AUC variabel	Ritalin beredningsform 1 17,5 mg	Ritalin beredningsform 1 20 mg	Ritalin beredningsform 1 25 mg	Ritalin beredningsform 2 20 mg	Placebo
SKAMP-Uppmärksamhet (0-9 timmar)	16,8	16,7	15,7	16,7	19,8
SKAMP-Uppmärksamhet (0-4 timmar)	6,6	6,7	6,6	6,3	8,2
SKAMP-Uppmärksamhet (4-9 timmar)	10,2	10,1	9,2	10,4	11,6
SKAMP-Uppförande (0-9 timmar)	16,6	16,0	13,8	15,9	22,8
SKAMP-Uppförande (0-4 timmar)	5,8	5,9	5,4	6,1	9,6
SKAMP-Uppförande (4-9 timmar)	10,8	10,1	8,4	9,8	13,4
Math Test försök (0-9 timmar)	1172,4	1200,1	1183,7	1147,4	808,3
Math Test korrekt (0-9 timmar)	1134,6	1171,5	1150,3	1101,1	777,6

Tabell II. Förändring från grundvärde, ITT population, LOCF

	n	Ritalin Medelförändring (SD)	n	Placebo Medelförändring (SD)	p-värde
CADS-T (primär variabel)					
Totalt	62	10,7 (15,7)	70	-2,8 (10,6)	<0,0001
Ouppmärksamhet	62	5,3 (8,25)	70	-1,5 (5,67)	<0,0001
Hyperaktivitet/impulsivitet	62	5,4 (7,95)	70	-1,3 (5,93)	<0,0001
CADS-P					
Totalt	63	6,3 (13,5)	70	0,5 (13,55)	<0,05
Ouppmärksamhet	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	<0,03
Hyperaktivitet/impulsivitet	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	<0,002

Studierna ger stöd för att Ritalin med modifierad frisättning har effekt vid behandling av skolbarn med ADHD.

Säkerhet

Mest rapporterade biverkningar i studierna var huvudvärk (11,8 %), sömnsvårigheter (9,3 %) och buksmärta (6,8 %). Nedsatt aptit förekom i 6,8 % och längd- och viktsutvecklingen bör därför följas hos barn som behandlas med metylfenidat. I studierna avbröts behandlingen pga. biverkningar hos 4,3 % av barnen.

Referenser:

1. Barkley RA: A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatr* 1977;18:137–65.
2. Klein RG: Clinical efficacy of methylphenidate in children and adolescents. *Encéphale* 1993;19:89–93.
3. Klein RG, Wender PW: The role of methylphenidate in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:429–33.
4. MTA Cooperative Group: A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999a;56:1073–86.
5. MTA Cooperative Group: Moderators and Mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999b;56:1088–96.
6. Shaywitz SE, Shaywitz BA: Attention deficit disorder: Diagnosis and role of Ritalin in management. Eds LL Greenhill, BB Osman. Liebert;1991:45–67.
7. Sprague RL, Sleator EK: Methylphenidate in hyperkinetic children: differences in dose effects on learning and social behavior. *Science* 1977;198:1274–6.
8. Av företaget inlämnad opublicerad studie.
9. Biederman J et al. *Pediatr. Drugs*, 2003;5(12):833–42.

Velcade (bortezomib)

ATC-kod: L01X X32

Pulver till injektionsvätska, lösning 3,5 mg

Janssen-Cilag

Sammanfattning

Velcade är en proteasomhämmare, för behandling av patienter med progredierande multipelt myelom som är tidigare behandlade med åtminstone en cytostatikaregim och inte är kandidater för benmärgstransplantation.

I en okontrollerad öppen studie inkluderande 202 patienter med progredierande multipelt myelom efter upprepade kurer med cytostatika undersöktes sjukdomsrespons med känsliga utfallsmått. Total respons (innefattande komplett remission, partiell och minimal respons) var 35 % varav komplett remission uppnåddes i 4 % av fallen. Medianöverlevnaden var 17 månader, vilket var väsentligt längre än den förväntade för denna grupp av tungt förbehandlade patienter. Effekten har också utvärderats i en jämförande studie inkluderande 669 patienter i olika skeden av sjukdomsutveckling och som varit exponerade för minst en cytostatikaregim. De goda effekterna av behandling med Velcade kunde konfirmeras jämfört med behandling med högdos Dexametason (Dex). Mediantiden till progress av sjukdomen var 6,2 månader med Velcade och 3,5 månader med Dex (Hazard ratio 0,55; $p < 0,001$). Responsfrekvensen i gruppen som fått Velcade var 43 % hos patienter som tidigare fått mer än en cytostatikaregim, respektive 52 % hos dem som fått endast en sådan. Komplet remission uppnåddes hos 6 % av patienterna i båda grupperna.

De vanligaste biverkningarna av Velcade är illamående, diarré, förstoppning, trötthet, perifer neuropati, kräkningar, feber och trombocytopeni. I den jämförande studien var frekvensen allvarliga biverkningar och andelen behandlingsavbrott pga. biverkningar något högre med Velcade än med Dex.

Godkännandedatum: 26 april 2004 (centrala proceduren).

Läkemedelsverkets värdering

Velcade är den första proteasomhämmaren för behandling av cancer. Velcade utgör ett värdefullt tillskott av en verksamma terapi, vilken innebär en ny farmakologisk princip, för behandling av multipelt myelom, ett tillstånd där behovet av fler terapeutiska möjligheter länge varit stort.

Verksam beståndsdel

Den verksamma beståndsdel bortezomib (Fig. 1) är en potent hämmare av proteasomkomplexet i celler. Läkemedlet är en trimer av "Boronic acid" som är ett derivat ur aminosyrorna leucin och fenylylalanin.

Figur 1. Strukturformel Velcade (bortezomib).



Indikationer

Velcade är indicerat som monoterapi för behandling av progressivt multipelt myelom, hos patienter som tidigare har fått minst en behandling och som redan har genomgått eller är olämpliga för benmärgstransplantation.

Dosering

Rekommenderad startdos av bortezomib är 1,3 mg/m² kroppsytta 2 gånger i veckan under 2 veckor (dag 1, 4, 8 och 11) följt av en 10 dagars viloperiod (dag 12–21). Denna treveckorsperiod utgör en behandlingssykel.

Det rekommenderas att patienter som uppnår komplett remission får ytterliggare två behandlingssyklar av Velcade efter att behandlingssvaret bekräftats. Det rekommenderas också att patienter som svarar på behandlingen men inte uppnår komplett remission erhåller totalt 8 behandlingssyklar av bortezomib.

Klinik

I det kliniska utvecklingsprogrammet för Velcade har effektutvärdering gjorts i flera solida tumörsjukdomar samt blodsjukdomar. Den sjukdom som utvaldes för registreringsansökan är multipelt myelom, på basis av mycket lovande data redan i fas II hos tungt förbehandlade patienter. Resultaten har sedermera konfirmerats av data från en jämförande fas III-studie i en bredare patientpopulation.

Bakgrund

Multipelt myelom är en B-cellsjukdom där tumörcellerna utgörs av plasmaceller. Det är den näst vanligaste hematologiska maligniteten efter non-Hodgkinlymfom. I Sverige har vi cirka 450 nya fall/år. Sjukdomen

leder till progredierande morbiditet karaktäriserad av infektionskänslighet, skelettdestruktion, anemi och njurfunktionsstörningar. Överlevnad från diagnos är sex till tolv månader utan behandling, vilket ökar till tre år med cytostatikabehandling. Standardbehandlingen initialt utgörs av melfalan i kombination med kortikosteriod. Därefter ges vanligen andra alkylterande cytostatika och antracykliner i olika kombinationer, även med andra cytostatika och steroider. Högdoskemoterapi med autolog stamcellstransplantation ger en överlevnadsvinst jämfört med konventionell kemoterapi. Interferon har visat viss effekt. En annan ny behandlingsstrategi utgörs av talidomid. Alla patienter blir så småningom refraktära och föremål för palliativa insatser. Förväntad överlevnad för dessa patienter är sex till nio månader. Det är angeläget med ny effektiv behandling mot denna förhållandevis vanliga blodsjukdom med dålig prognos.

Klinisk effekt

Fas II-studier: Godkännandet initialt grundade sig på behandlingsutfallet i öppna, icke jämförande multicenterstudier (Ref. 1 och 2). Dosvalet grundade sig på maximalt tolerabel dos (MTD) och valet av behandlingschema grundade sig på effektdata från fas I. Patienterna var tungt behandlade med cytostatika och resistent i meningen att sjukdomen progredierade under den senaste behandlingen (91 % av patienterna), alternativt kort efter initial respons. Totalt ingick 202 patienter som i 98 % av fallen exponerats för minst två behandlingsalternativ (inkluderande steroider, alkylterare, antracyclin och/eller talidomid) och i 66 % fått alla fyra. I stor utsträckning hade patienterna dessutom fått högdosbehandling med efterföljande autolog stamcellstransplantation (64 %). Behandlingseffekt i form av respons, innefattande fullständig remission, partiell och minimal respons, var primär effektvariabel. Sammantaget sågs ett behandlingssvar hos 35 % av patienterna och komplett remission uppnåddes i 4 % av fallen. Känsliga utfallsmått innefattande immunofixationsteknik för att bekräfta komplett respons (Blade kriterier) användes. Medianöverlevnaden var 17 månader. En översikt av effektdata presenteras i Tabell I.

Fas III-studie: En randomiserad, jämförande studie mot högdos dexametason (Dex), inkluderande 669 patienter har utförts (Ref. 3). Dessa patienter hade multipelt myelom som progredierat efter 1–3 tidigare behandlingar. Doseringen i de två behandlingsarmarna presenteras i Tabell I. Av patienterna i studien hade 98 % exponerats för steroider, 91 % för alkylterare, 77 % för antracyclin och 49 % för talidomid. Högdoskemoterapi med efterföljande stamcellstransplantation eller annan rescue hade givits till 68 % av inkluderade patienter. Primär effektvariabel var tid till sjukdomsprogression (TTP). En prospektivt definierad interimanalys var planerad efter att hälften av händelserna (progress) inträffat. En oberoende styrkommitté var utsedd för denna utvärde-

ring av effekt och även säkerhetsdata. Då utfallet beträffande TTP var längre, 6,2 månader jämfört med 3,5 månader, och högggradigt signifikant ($p < 0,0001$) avbröts fortsatt inklusion i kontrollarmen och alla patienter erbjöds behandling med Velcade, även de som inte progredierat. Effekt på överlevnad (Hazard ratio 0,57; 95 % CI 0,40–0,81; $p = 0,0013$) observerades också. En konsekvens av att studien bröts är att uppföljningstiden för överlevnad är mycket kort och data därmed omogna (135 dödsfall hade inträffat).

Effektdata presenteras översiktligt i Tabell I.

Andelen kvinnor i studien var 40 % vilket reflekterar prevalens av sjukdomen.

Farmakodynamik och farmakokinetik

Velcade är en potent hämmare av proteasomkomplexet 26S i celler. Detta sker genom att den proteolytiska aktiveringen av proteasomen specifikt inhiberas vilket resulterar i en minskning av cellens förmåga till proteolys vilket i sin tur påverkar olika signalkaskader i cellen, resulterande i apoptos dvs. tumörcellsdöd. Proteasom-hämningen påverkar tumörcellerna genom att direkt påverka cellcykelprogression och aktivering av Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) som är en transkriptionsfaktor central i processer som celltillväxt, cellöverlevnad, angiogenes och metastasering.

Prekliniska studier visar att Velcade binder selektivt och reversibelt till proteasomens katalytiska del och att dess interaktion med diverse cellyte-repektive steroidhormonreceptorer är begränsad. Den proapoptotiska effekten på tumörceller har demonstrerats i åtskilliga publicerade studier. Effekt på tumörer har visats i flera *in vivo*-modeller inklusive xenograft på råttor.

Man har utvecklat ett dynamiskt test där graden av proteasomhämmning kan mätas hos patienter. Det har använts som stöd för doseskalering, men resultaten är delvis svårtolkade och traditionella metoder för att utvärdera toxicitet har använts för dosval grundat på principen "more is better".

Farmakokinetiken hos människa är bristfälligt undersökt, men PK-data skall ha insamlats i fas III-studien. Det finns inga data från särskilda populationer såsom kvinnor, barn eller äldre. Man beskriver på basis av begränsad provtagning av ett fåtal patienter en tvåkompartimentmodell. Den snabba distributionsfasen har en halveringstid på 10 minuter och eliminationsfasen har en varierande halveringstid på 5–15 timmar. Exponering tycks vara dosproportionell i intervallet 1,45–2 mg/m². Vid upprepade doser minskar clearance och man har sett att halveringstiden förlängts från 5,45 till 19,7 timmar mellan första och tredje dosen i den första behandlingscykeln. Proteinbindningsgraden har studerats *in vitro* och är 83 %. Elimination har endast studerats *in vitro* och man har funnit att CYP3A4 och CYP2C19 svarar för huvuddelen av metabolismen av bortezomib. Detta innebär en interaktionspotential som inte är utredd. Kombi-

Tabell I. Sammanfattning av behandlingsresultaten i studierna (ITT-analys).

	Fas III		Fas III		Fas III		Fas II
	Alla patienter		1 tidigare behandling		>1 tidigare behandling		>2 tidigare behandlingar
Tidsrelaterade händelser (ITT-population)	Velcade N=333	Dex N=336	Velcade N=132	Dex N=119	Velcade N=200	Dex N=217	Velcade N=202
Tid till progress (dagar)	189*	106*	212	169	148*	87*	210
Ettårsöverlevnad (%)	80**	66**	89	72	73	62	60
Bästa svar (population med mätbar sjukdom och som fått minst 1 behandling)	Velcade N=315	Dex N=312	Velcade N=128	Dex N=110	Velcade N=187	Dex N=202	Velcade N=193
CR med negativ immunofixation (%)	6*	<1*	6	2	6	0	4
CR med positiv immunofixation (%)	13*	2*	13	4	13	<1	10
CR alla + PR (%)	38*	18*	45	26	34*	13*	27
Total respons (CR + PR + MR) (%)	46	35	52	41	43	31	35

* p<0,0001

** p=0,003

nation med läkemedel som inhiberar eller inducerar de ovan nämnda enzymerna bör undvikas och i de fall detta inte går måste det ske med iakttagande av särskilda försiktighetsmått. Bortezomib är självt en svag hämmare *in vitro*. Endast en mycket liten del oförändrat läkemedel återfinns i urin och inget i galla eller feces. Velcade är inte substrat för multidrogresistens (MDR)-effluxproteiner.

Försiktighet rekommenderas vid nedsatt njur- och leverfunktion i avsaknad av studier. Velcade är kontraindicerat vid svår leverfunktionsnedsättning. Företaget har åtagit sig att utföra PK-studier där patienter med normal njur- respektive leverfunktion jämförs med dem som har olika grad av njur- och leversjukdom.

Säkerhetsvärdering

Totalt 663 patienter (varav 331 fått Velcade) i fas III-studien fick minst en behandling och inkluderades i underlaget för utvärdering av säkerhet. De vanligaste biverkningarna var illamående, diarré, förstoppning, trötthet, perifer neuropati, kräkningar, feber och trombocytopeni. Säkerhetsprofilen överensstämde väl med tidigare data från fas I–II. I den jämförande studien var frekvensen allvarliga biverkningar (Grad 3–4 i 77 respektive 60 %) och andelen behandlingsavbrott pga. biverkningar (37 respektive 29 %) högre med Velcade än med Dex.

Andelen patienter som behövde sjukhusvård pga. biverkningar och behandlingsrelaterade dödsfall var desamma för båda behandlingarna. Den allvarligaste toxiciteten under behandling med Velcade utgörs av trombocytopeni, perifer neuropati, diarré och trötthet (30/8/7/6 % Grad 3–4). Trombocytopenin är cyklisk och reversibel efter avbrytande av behandling med Velcade, medan regress av perifer neuropati skedde i 51 % av fallen av Grad 2–4. Intressant att notera är att frekvensen herpes zosterinfektioner var 13 % hos patienter som fått Velcade, jämfört med 5 % hos dem som fått Dex. Biverkningsprofilen var likartad hos 63 patienter som fått förlängd behandling inom ramen för en extensionsstudie.

Litteratur

- Richardson PG and Barlogie B et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–17.
- Richardson PG and Barlogie B et al. Survival, duration of response, and time to progression with bortezomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: an update with additional follow-up. *Hematol J* 2004;5:Suppl 2:S103–104. Abstract.
- Richardson PG and Sonneveld P et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
- Till Läkemedelsverket inlämnad dokumentation från företaget.
- Se även European Public Assessment Report för Velcade på Emea:s hemsida, www.emea.eu.int.

Veterinärmedicinska läkemedel

Atopica vet. (ciklosporin)

ATC-kod QL04A A01

Kapslar, 10, 25, 50 och 100 mg

Novartis

Sammanfattning

Atopica innehåller ciklosporin som är en immunsuppressiv substans för behandling av svåra fall av atopisk dermatit hos hund. Effekten av behandlingen bedömdes som jämförbar eller något bättre än den av metylprednisolon i underhållsdos. Bieffekter ses i ca 30 % av fallen. Det vanligaste är lindring påverkan på mag/tarmkanalen men även förändringar i hud och munslemhinna har rapporterats. Dessutom föreligger en risk för att latent infektioner ska blossa upp. Så snart atopin är under kontroll bör behandling med lägsta möjliga underhållsdos eftersträvas. Behandling ges då varannan till var fjärde dag. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med andra läkemedel.

Godkännandedatum: 14 januari 2005 (proceduren för ömsesidigt erkännande).

Läkemedelsverkets värdering

Atopica är det första immunosuppressiva läkemedlet vid sidan om glukokortikoider som godkänts till hund. Effekten vid långtidsbehandling är god. På grund av biverkningsmönstret så bör Atopica reserveras för patienter med svår atopisk dermatit, framför allt fall där glukokortikoider inte ger önskat resultat eller leder till oacceptabla bieffekter.

Verksam beståndsdel

Den aktiva beståndsdelens ciklosporin är en cyklisk peptid som isolerats ur svampen *Beauveria nivea*. Ciklosporin är svårlöslig i vatten men den är löslig i organiska lösningsmedel samt lipider.

Indikation

Behandling av kroniska manifestationer av atopisk dermatit.

Farmakologi

Ciklosporin är en substans med omfattande immunsuppressiva egenskaper. Bland annat påverkas mastcellernas funktion såväl när det gäller antal/överlevnad som sekretion av t.ex. histamin. Även funktionen hos eosinofiler och lymfocyter påverkas t.ex. genom att frisättningen av cytokiner hämmas och keratinocyternas förmåga till cytokinsekretion reduceras. Aktiveringen av lymfocyter hämmas på ett tidigt stadium. Olika subtyper av T- och B-lymfocyter är olika känsliga. Effektorfunktionen hos aktiverade cytotoxiska T-lymfocyter påverkas inte och inte heller differentieringen av alloantigenaktiverade suppressor T-celler. Ciklosporin minskar även antalet Langerhanska celler i epidermis och hämmar dessa cellers förmåga att aktivera lymfocyter. Fagocyterande celler påverkas däremot inte.

Förutom påverkan på immunsystemet ses även kardiovaskulära effekter. Ciklosporin orsakar kärllkon-

traktion framför allt i njuren vilket leder till försämrad glomerulär filtration. Därför kan den njurtoxiska potentialen hos t.ex. aminoglykosider öka vid samtidig behandling. Behandling med ciklosporin kan även förvärra diabetestillstånd genom att substansen ger minskad insulinfrisättning vilket kan leda till mild hyperglykemi. Gingivahyperplasi liknande det som ses vid infektion med papillomavirus har setts hos hund som behandlats med höga doser och denna effekt antas vara en virusberoende reaktion från immunförsvaret.

Ciklosporin absorberas snabbt efter oral administrering med en biotillgänglighet på cirka 35 %. Variabiliteten ökar betydligt om läkemedlet ges i samband med utfodring varför det rekommenderas att man ger Atopica på morgonen, helst ett par timmar före utfodring. Vissa hundar har dock lättare att tåla medlet om det ges tillsammans med foder. I sådana fall kan dosen behöva höjas något för att kompensera för det sämre upptaget. Ciklosporin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 och transporteras aktivt via P-glykoproteiner. Därför finns det ett antal läkemedel med vilka kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner kan komma att uppstå. Av de substanser som ofta används i samband med hudåkommor bör försiktighet iaktas vid samtidig behandling med bland annat erytromycin, ivermektin, milbemycin, moxidectin, itrakonazol och ketokonazol.

Klinisk effekt

Det kliniska effekten är undersökt i studier där sammanlagt ca 300 hundar ingick. Som kriterium för att bedöma effekten användes en standardskala som beskriver kliniska tecken (CADESI, canine atopic disorder extent and severity index). För att ingå i studierna skulle hundarna ha minst tre av fyra major Willemse criteria och minst två av fem minor criteria samt vara positiva vid allergitest. I den pivotala fältstudien ingick 176 hundar av olika raser från olika länder i Europa (Sverige var inte representerat). Effekten av Atopica jämfördes med den av metylprednisolon 0,5-1 mg/kg (nedtrappat till underhållsdos). Vid första återbesöket efter fyra veckor sågs effekt i båda grupperna. Det genomsnittliga CADESI-värdet hade minskat från ca 70 till 40 i såväl testgruppen som kontrollgruppen. Vid uppföljning efter åtta veckor hade de ciklosporinbehandlade djuren i medeltal värdet 29 medan kontrollerna hade 39. Vid slutkontroll efter 16 veckor bedömde 75 % av ägarna att behandlingsresultatet för hundarna i testgruppen var utmärkt eller gott. Motsvarande siffra för kontrollerna var 60 % vilket är signifikant lägre. Siffrorna ska dock bedömas med försiktighet eftersom studien inte var blindad. Effekten var inte lika god i gruppen med säsongsmässig atopi.

Under perioden efter fyra veckor sänktes dosen av Atopica till en underhållsnivå. Det visade sig att nedtrappning till längre doseringsintervall gav bättre effekt med färre biverkningar jämfört med nedtrappning av den dagliga dosen. Det rekommenderas därför att Atopica ges försöksvis varannan eller till och med var tredje eller var fjärde dag när den akuta sjukdomsfasen är under kontroll.

Säkerhetsvärdering

De vanligaste bieffekterna är kräkningar och diarré, oftast lindrigt och övergående, vilket rapporterats i cirka 30 % av fallen i de kliniska studierna. Även gingivahyperplaci, hyperkeratos och vårtliknande lesioner

förekommer. Biverkningsfrekvens och svårighetsgrad är därmed jämförbar med dem som uppkommer efter behandling av glukokortikoider (dock med en annan biverkningsprofil). En intressant bieffekt som många upplever som positiv, är att många hundar får ökad hårväxt genom att hårfolliklarna synkroniseras i tillväxtfas. Efter en initial fällningsperiod kan därför pälskvaliteten förbättras avsevärt. Infektioner kan uppkomma under behandlingen som följd av ciklosporinets immunsuppressiva egenskaper. Det är viktigt att behandla eventuella infektioner/parasitinfestationer innan behandlingen med Atopica inleds för att undvika att pågående infektioner förvärras. Levande vacciner ska inte användas under en tvåveckorsperiod före eller efter behandling.

I en studie med 24 hundar undersöktes säkerheten vid kombinationsbehandling med en glukokortikoid (metylprednisolon, 1 mg/kg). De bieffekter som uppkom var av samma slag som de som ses vid ciklosporin-behandling som monoterapi. Kombinationsbehandling med glukokortikoider kan rekommenderas i fall där bieffekterna är oacceptabla med de doser av endera läkemedlet som krävs för kontroll av atopin.

Säkerheten hos avelshannar och hos dräktiga och lakterande tikar är inte undersökt. Ciklosporin passerar placentabarriären och utsöndras via mjölk i så höga koncentrationer att det kan påverka valparna. Det finns dock ingen känd risk för foster.

Prekliniska studier i gnagare visar att ciklosporin inte är någon genotoxisk substans. Ciklosporin kan dock agera som en promotor och därmed indirekt ge ökad risk för uppkomst av tumörsjukdomar. Därför ska Atopica inte användas till patienter med tumörsjukdomar.

Litteratur

Av företaget insänd dokumentation.

Equilis StrepE (vaccin mot *Streptococcus equi*)

ATC kod: QI05A E

Pulver och vätska till injektionsvätska (suspension)

Intervet

Sammanfattning

Equilis StrepE är ett levande vaccin som reducerar de kliniska tecknen vid *Streptococcus equi*-infektion (kvarka). Effekten består i att djur som utsätts för naturlig smitta får en infektion med subkliniskt förlopp. Effekt av vaccinet ses i cirka 75 % av fallen och är visad upp till tre månader efter grundvaccination med två injektioner. Vid upprepad vaccination inom sex månader ges en injektion. Vaccination ger i sig en lindrig, övergående infektion.

Godkännandedatum: 10 maj 2004 (centrala proceduren).

Läkemedelsverkets värdering

Equilis StrepE är det första vaccinet mot *Streptococcus equi*-infektion hos häst som marknadsförs i Sverige. Eftersom vaccinet i sig ger upphov till en lindrig infektion och inte skyddar mot naturlig smitta utan bara begränsar de kliniska tecknen är Equilis StrepE olämpligt att använda för rutinmässig vaccination. Vaccinet har ett värde bara i de fall där man befarar att en häst kommer att utsättas för en mycket stor smittrisk upp till tre månader efter vaccination.

Indikation

För immunisering av häst mot *Streptococcus equi* för att reducera kliniska tecken och förekomst av bölder i lymfkörtlar.

Equilis StrepE är inte avsett för rutinvaccinering mot kvarka utan enbart godkänt för användning i sammanhang där det finns en stor risk för smitta med *Streptococcus equi*.

Immunologiska egenskaper

Equilis StrepE är ett levande vaccin. Vaccinstammen är en s.k. deletionsmutant, vilket innebär att den är genetiskt modifierad för att ha begränsad möjlighet att växa i daggdjursceller. Stammen saknar ett enzym som behövs för syntes av vissa aromatiska kolföreningar som är essentiella för att bakterietillväxt ska kunna ske. Den förökar sig lokalt i slemhinnan under några dagar men blir snabbt utkonkurrerad av omgivningsfloran och sprids därför inte i miljön trots att bakterier urskiljs från vaccinationsstället upp till fyra dagar efter vaccination.

Hästarna vaccineras genom injektion i läppen. Det visade sig i prekliniska studier att exponering för vaccinet på slemhinnan ger otillräckligt skydd och injektion i muskel ger oacceptabla bieffekter.

Klinisk effekt

Effekten och effektdurationen av Equilis StrepE undersöktes i ett antal experimentella studier där hästar utsattes för smitta med *Streptococcus equi* och uppkomsten av kliniska tecken i form av feber, näsflöde och svullna/abcederande lymfknotor bedömdes. Det visade sig att vaccinet gav ett skydd efter den andra injektionen. Såväl kroppstemperatur som grad av näsflöde och svullnad i lymfknotorna var signifikant lägre i den vaccinerade gruppen. Skyddet varade i tre månader men var otillräckligt hos 25 % av häs-

tarna. Vid revaccination efter upp till sex månader efter grundvaccination behöver bara en injektion ges. Vaccinationen är inte effektiv om den utförs under pågående utbrott.

Kunskapen om Equilis StrepE använt under fältförhållanden är mycket begränsad. I den enda fältstudien ingick 21 hästar. Dessa utsattes för smitta i form av en häst med diagnostiserad kvarka (*Streptococcus equi*). Fjorton av hästarna vaccinerades med två injektioner där den andra gavs tre veckor innan den smittspridande hästen introducerades. Alla sju kontroller utvecklade kvarka, i flertalet fall akut med hög feber och abcederade lymfknotor. Av de 14 vaccinerade hästarna fick tre tydliga kliniska tecken på kvarka och ytterligare tre fick sjukdomen i mild form med lindrigt förstörade lymfknotor. Hos de övriga åtta hästarna sågs inga tecken på sjukdomen.

Säkerhetsvärdering

Vaccination ger upphov till begränsade kliniska tecken på infektion. Injektionsstället i läppen svullnar och det kan uppstå en liten varbildning. Reaktionen uppkommer efter några timmar och är som störst två till tre dagar efter vaccination. Samtidigt kan djuren få feber och reaktioner i lymfknotorna. Normalt är vaccinreaktionen helt avläkt inom några veckor. Det finns publicerade uppgifter som visar att kvarka-vacciner i likhet med naturlig infektion i sällsynta fall kan ge upphov till komplikationer i form av purpura haemorrhagica. Eftersom den kliniska erfarenheten av Equilis StrepE ännu är begränsad är det inte känt om risken finns även för detta vaccin.

Litteratur

Av företaget insänd dokumentation. Se även produktinformation inkluderande en vetenskaplig diskussion på EMEAs hemsida (www.emea.eu.int).

Publicerade monografier 2005		ATC-kod	Publicerat i nr
A	Advocate vet. (imidacloprid, moxidectin)	QP54AB52	2005:4
	Alimta (pemetrexed)	L01BA04	2005:4
	Avastin (bevacizumab)	L01XC07	2005:3
B	Boviseal vet. (tungt vismutsubnitrat)	QG52X	2005:1
C	Cymbalta (duloxetin)	N06AX21	2005:4
D	Diovan (valsartan)	C09CA03	2005:2
E	Enbrel (etanercept)	L04AA11	2005:4
G	Gastrogard vet. (omeprazol)	QA02BC01	2005:1
	Gemzar (gemcitabin)	L01BC05	2005:2
I	Inspira (eplerenon)	C03DA04	2005:1
L	Lyrica (pregabalin)	N03	2005:2
M	Milbemax vet. (milbemycin och praziquantel)	QP52AD, QP52AA	2005:1
	Mimpara (cinacalcet hydroklorid)	H05BX01	2005:1
N	Niaspan (nikotinsyra)	C01AD02	2005:2
P	Pedea (ibuprofen)	C01EB16	2005:1
	Propaline vet. (fenylpropanolamin)	QG04BX91	2005:3
	Protelos (strontiumranelat)	M05BX03	2005:1
R	Raptiva (efalizumab)	L04AA21	2005:4
S	Stronghold vet. (selamektin)	QP54AA05	2005:4
T	Tiamutin vet. (tiamulin)	QJ01XX92	2005:1
V	Vesicare (solifenacin succinate)	G04BD08	2005:2

Läkemedelsförmånsnämnden



Läkemedelsförmånsnämnden, LFN, är den myndighet som beslutar vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska subventioneras av samhället. Besluten fattas av en nämnd som finns inom myndigheten. Nämnden består av en ordförande och tio ledamöter. Ledamöterna har tillsammans en bred medicinsk, såväl praktisk som vetenskaplig, och hälsoekonomisk kompetens. Två av ledamöterna har erfarenhet från brukargrupper.

Fortsatt granskning av blodtrycksläkemedel

I genomgången av läkemedelsortimentet har LFN beslutat att fortsätta granskningen av läkemedel mot högt blodtryck. I gruppen kommer läkemedlen att delas in i fem undergrupper.

I genomgången av läkemedel mot högt blodtryck går nu granskningen vidare i den andra delen som vi kallar beslutsfasen. Själva kartläggningsfasen är i och med det avslutad. Den fortsatta granskningen omfattar samtliga läkemedel i gruppen. Vi har då valt att dela in läkemedlen i fem undergrupper baserat på läkemedlens så kallade ATC-kod (läkemedelsklass).

Startordningen för beslutsfasen styrs av den totala försäljningen i respektive undergrupp. Arbetet med de fem grupperna kommer att löpa parallellt och avslutas vid samma tillfälle. Däremot kan alltså starttidpunkten för arbetet med respektive grupp i nästa fas vara olika.

Genomgången av en läkemedelsgrupp kan delas in i två faser: en kartläggnings- och en beslutsfas. Syftet med kartläggningsfasen är att sammanfatta det nu-

varande kunskapsläget om den aktuella läkemedelsgruppen. Om vi anser att kartläggningsfasen ger tillräcklig information för att samtliga läkemedel i den granskade gruppen även fortsättningsvis bör subventioneras så avslutar vi genomgången.

Om nämnden däremot finner att det råder osäkerhet kring något, några eller hela gruppen av läkemedel går genomgången vidare i en beslutsfas. För läkemedel mot högt blodtryck går vi alltså vidare till denna fas. Det innebär att vi gör en mer omfattande utredning och analys, som sedan leder till beslut om de enskilda läkemedlen ska behålla sin subvention eller inte.

Startskottet för genomgången av läkemedelsortimentet gick i slutet av år 2003. LFN ska pröva subvention för cirka 2 000 läkemedel enligt de nya subventionsreglerna som trädde i kraft 2002.

Mer om genomgången av läkemedelsortimentet hittar du på www.lfn.se.

LFN beviljar subvention för Ritalin

LFN beslutar att läkemedlet Ritalin ska ingå i förmånerna. Ritalin används vid behandling av ADHD och innehåller samma aktiva substans som Concerta, som sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånerna.

LFN anser att det vid läkemedelsbehandling av ADHD behövs produkter som medger både enkel underhållsbehandling och som gör det möjligt att ställa in dos och modifiera behandlingen.

Företaget har ansökt om två olika beredningsformer av läkemedlet, Ritalin tablett respektive Ritalin depåkapsel. Prisjämförelser baserade på klinisk effekt och genomsnittlig kostnad per milligram visar att kostnaden för behandling med Ritalin depåkapsel inte blir högre än med Concerta.

Läkemedelskostnaden för Ritalin i tablettform är lägre än kostnaden för depåkapseln och för Concerta. Trots att det uppkommer andra kostnader på grund av att tabletten måste tas flera gånger per dag, fyller den behov som inte kan tillgodoses med de andra alternativen. Det handlar framför allt om inställning av dos och behandling av barn med behov av en låg dos. LFN bedömer att behandling med Ritalin i tablettform är rimligt kostnadseffektiv vid sådan användning, eftersom det saknas någon annan jämförbar produkt för dessa behov.

På www.lfn.se kan du läsa mer om beslutet om Ritalin.

För dessa sidor ansvarar LFN:

Läkemedelsförmånsnämnden, kontakt: Fredrik Larsson, Box 55, 171 11 Solna,
Telefon: +46 8 56 84 20 68, e-post: fredrik.larsson@lfn.se, www.lfn.se

LFN beviljar ansökan för Emselex

LFN beslutar att läkemedlet Emselex ska ingå i förmånerna. Läkemedlet används vid behandling av överaktiv blåsa och är billigare än de närmast jämförbara produkterna.

De studier som gjorts visar att Emselex har ungefär samma effekt som de två närmast jämförbara läkemedlen som används vid behandling av överaktiv blåsa. Priset för Emselex är dock lägre än priset på alla styrkor av dessa produkter.

Företaget har ansökt om subvention för två styrkor av Emselex, nämligen 7,5 och 15 mg. Den lägre styrkan kan anses vara kostnadseffektiv, det vill säga att den ger tillräckligt mycket nytta i förhållande till vad den kostar. Det är mer tveksamt om den högre styrkan också är kostnadseffektiv, eftersom den tycks ge fler biverkningar. Denna styrka bör ändå ingå i för-

månerna, eftersom den är billigare än övriga produkter och är ett lämpligt alternativ för de patienter som behöver en högre dos av läkemedlet.

LFN har valt att inte tidsbegränsa subventionen, trots att dokumentationen kring Emselex effekt i vardaglig användning är svag. Detta beror på att vi redan under hösten 2006 kommer att inleda genomgången av den grupp där bland annat läkemedel som används vid överaktiv blåsa ingår. En tidsbegränsning som sträcker sig över den perioden skulle försvåra detta arbete. Genomgången kommer att ge en bättre möjlighet att utvärdera kostnadseffektiviteten för läkemedel mot överaktiv blåsa, både som grupp och som enskilda produkter.

På www.lfn.se kan du läsa hela beslutet om Emselex.

Begränsad subvention för Elidel

LFN beslutar att eksem-läkemedlet Elidel ska ingå i förmånerna med vissa begränsningar. Begränsningarna innebär att Elidel blir subventionerat för behandling av milt till måttligt svårt atopiskt eksem i ansiktet och på halsen hos patienter där behandling med lokala glukokortikoider prövats och funnits olämplig, samt för patienter som är allergiska mot lokala glukokortikoider.

Företaget har för andra gången ansökt om subvention för Elidel. Den första ansökan avslogs av nämnden i maj 2004. Anledningen var då bland annat att nämnden inte ansåg att företaget i sin hälsoekonomiska analys visat att Elidel var kostnadseffektivt för den patientgrupp man ansökte om subvention för.

Läkemedelsverket har sedan dess gett ut nya behandlingsrekommendationer. LFN utgår från att dessa leder till att användningen av Elidel vid milt atopiskt eksem blir mindre än vad nämnden antog i sitt förra beslut. Tillsammans med annan nytillkommen information kan Elidel nu antas vara kostnadseffektivt för den patientgrupp som saknar alternativ behandling.

Det finns dock osäkerhet i de kliniska data som finns om läkemedlet och kring hur Elidel kommer att användas i klinisk vardag. Därför kommer Elidel endast att ingå i förmånerna till och med den 31 december 2007. Företaget har möjlighet att innan tidsbegränsningen går ut, lämna in en ny ansökan med dokumentation som tydligare visar hur läkemedlet används och dess effekt. Dessutom ska företaget i all sin marknadsföring tydligt informera om att Elidel endast är subventionerat med begränsning.

Begränsning av subvention för Elidel

Elidel 1 % kräm ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av milt till måttligt svårt atopiskt eksem i ansikte och på hals hos patienter där behandling med lokala glukokortikoider prövats och befunnits vara olämplig samt för patienter som är allergiska mot lokala glukokortikoider.

På www.lfn.se hittar du hela beslutet om Elidel.

För dessa sidor ansvarar LFN:

Läkemedelsförmånsnämnden, kontakt: Fredrik Larsson, Box 55, 171 11 Solna,
Telefon: +46 8 56 84 20 68, e-post: fredrik.larsson@lfn.se, www.lfn.se



Snabbare nyheter med LFN:s nyhetstjänst

Nu kan du som skriver ut läkemedel få nyheter från LFN samma dag som de läggs ut på hemsidan. Med LFN:s nyhetstjänst kan du välja att få nyheter inom det eller de områden som intresserar just dig.

Med vår nyhetstjänst får du nyheter om beslut om subvention av ett läkemedel eller andra nyheter inom enskilda terapiområden. Du kan välja att få nyheter inom elva olika kategorier och du har själv möjlighet att välja det eller de områden som intresserar just dig.

Du kommer aldrig att få mer än ett mejl per dag, oavsett hur många kategorier du prenumererar på. Hemsidan "läses av" varje kväll och därefter sammanställs ett mejlutskick som går ut till alla prenumeranter på samma gång.

Du kan självfallet fortfarande prenumerera på vårt nyhetsbrev. Detta ger i artikelform en sammanfattning av våra viktigaste beslut och nyheter och kommer ut vid behov eller minst tio gånger per år.

Besök vår hemsida www.lfn.se för att starta en prenumeration!

Snabbguide till LFN:s beslut

Beviljas generell subvention

Eligard – Läkemedlet används vid behandling av prostatacancer.

Emselex – Läkemedel som används vid behandling av överaktiv blåsa och är billigare än de närmast jämförbara produkterna.

Kentera – Kentera är ett depotplåster, som används när någon lider av trängningsinkontinens och/eller kissar väldigt ofta (täta miktationer) samt mot trängningar utan läckage som kan uppstå hos patienter med instabil blåsa.

Kivexa – Läkemedel som används för behandling av hiv.

Nebido – Nebido är en ersättning som används för att kompensera när produktionen hos män av könshormonet testosteron inte räcker till.

Selsun – Läkemedlet är godkänt för behandling av olika typer av mjällbildning: vanligt mjäll, seborré (som beror på en onormalt ökad talgutsöndring) samt pityriasis versicolor. Det sista är en hudsjukdom med mjällik fjällning som orsakas av en ganska vanlig svampinfektion som ger brunaktiga, bortskrapbara fläckar.

Ritalin – Ritalin används vid behandling av ADHD och innehåller samma aktiva substans som Concerta, som sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånerna.

Targretin – Targretin används för att behandla cancerformen CTCL (kutan T-cellslymfom).

Telzir – Telzir används för behandling av hiv.

Tobrex Depot – Läkemedlet behandlar ytliga bakteriella infektioner i ögat. Det är en depåberedning av Tobrex som sedan tidigare finns i läkemedelsförmånerna.

Beviljas begränsad subvention

Elidel – Eksemläkemedel som subventioneras för behandling av milt till måttligt svårt atopiskt eksem i ansiktet och på halsen hos patienter där behandling med lokala glukokortikoider (en annan läkemedelsgrupp som används vid behandling av atopiskt eksem) prövats och funnits olämplig, samt för patienter som är allergiska mot lokala glukokortikoider. Subventionen är tidsbegränsad till och med den 31 december 2007.

Protelos – Läkemedel mot benskörhet. Subventioneras bara för kvinnor som passerat klimakteriet och som inte kan behandlas med vanliga benskörläkemedel eller som är 74 år eller äldre. Protelos är av Läkemedelsverket godkänt för behandling som ska minska risken för kot- och höftfrakturer hos bensköra kvinnor som passerat klimakteriet (postmenopausala).

Avslag på subvention

Periochip – Företaget har inte lämnat in någon dokumentation som styrker att Periochip har bättre klinisk effekt än konkurrerande, billigare produkter. Periochip används tillsammans med mekanisk rengöring som antibakteriell behandling av tandköttsfickor hos vuxna med måttlig till svår kronisk tandköttsinflammation (parodontit).

De nya läkemedelsförmånerna

– ett produktinriktat system med två subventionsmöjligheter.

- Generell subvention innebär att ett läkemedel är subventionerat för hela det godkända användningsområdet.
- Begränsad subvention innebär att ett läkemedel bara är subventionerat för ett visst användningsområde.

För dessa sidor ansvarar LFN:

Läkemedelsförmånsnämnden, kontakt: Fredrik Larsson, Box 55, 171 11 Solna,
Telefon: +46 8 56 84 20 68, e-post: fredrik.larsson@lfn.se, www.lfn.se



Rapportering av läkemedelsbiverkningar hos människa

Läkemedel för vilka alla misstänkta biverkningar skall rapporteras
 som inte står upptagna som "vanliga" i FASS

Godkända 2002*

Preparat	Substans
Arcoxia	Etoricoxib
Arixtra	Fondaparinux
Concerta	Metylfenidat
Copegus	Ribavirin
Dynastat	Parecoxib
Ebixa	Memantin
Evra	Norelgestromin + etinylöstradiol
Lumigan	Bimatoprost
Protopic	Takrolimus
Somavert	Pegvisomant
Tamiflu	Osetamivir
Tracleer	Bosentan
Xigris	Rekombinant humant aktiverat protein C

Godkända 2003

Preparat	Substans
Aldurazyme	Laronidas
Allurene/Angeliq	Drospirenon + östradiol
Avandamet	Metformin + rosiglitazon
Bextra/Kudeq/Valdyn	Valdecoxib
Carbaglu	Karglutamsyra
Cerezyme	Imiglukeras (ny indikation)
Certican/Everolimus Novartis	Everolimus
Duraphat	Natriumfluorid
Crestor/Visacor	Rosuvastatin
Elidel	Pimekrolimus
Emtriva	Emtricitabin
Ezetrol/Ezetimibe MSD-SP	Ezetimib
Forsteo	Teriparatid
Fuzeon	Enfuviritid
Glucosine	Glukosamin
Gynol-Plus	Nonoxinol
Healip	Docosanol
Hepsera	Adefovir dipivoxil
Humira/Trudexa	Adalimumab
Levitra/Vivanza	Vardenafil
Rescula	Unoproston
Theryttrex	Yttrium
Ventavis	Iloprost
Vistabel	Botulinum toxin
Xepol	Humant immunoglobulin
Ytracis	Yttrium
Zaxem	Butenafin

Godkända 2004

Preparat	Substans
Abilify	Aripiprazol
Advate	Octocog alfa
Alimta	Pemetrexed
Angiox	Bivalirudin
Apidra	Insulin glulisin
Ariclaim/Yentreve	Duloxetin
BCG-vaccin SSI	Vaccin mot tuberkulos
Bonviva/Ibandronic acid Roche	Ibandronat
Boostrix Polio	Vaccin mot difteri-hepatit B-tetanus
Colosol	Makrogol, kombinationer
Corvital	Vitaminer, kombinationer
Cymbalta	Duloxetin
Docenz/Afluria	Vaccin mot influensa
Dukoral	Vaccin mot kolera
Duodopa/DopaJel	Levodopa + karbidopa
Emselex	Darifenacin
Erbitux	Cetuximab
Estrofem	Östradiol
Exarta	Ximelagatran
Faslodex	Fulvestrant
Flector	Diklofenak
Forlax	Makrogol (Ny indik: Barn fr 8 år)
Fosrenol	Lantankarbonat
FSME-IMMUN	Vaccin mot fästingburen encefalit
Gelofusine	Gelatinpeptid-polymeriserat
Glucophage/Metformin Merck	Metformin (Ny indik: Barn fr 10 år)
HeliCap	Urea (14C)
Hexvix	Hexaminolevulinat
Hydrokortison Nycomed	Hydrokortison
Inspira	Eplerenon
Invivac	Vaccin mot influensa
Kentera	Oxybutynin

Kivexa	Abacavir+lamivudin
Levemir	Insulin detemir
Lipoplus	Lösning för parenteral nutrition
Lyrica	Pregabalin
Lysodren	Mitotan
Melagatran AstraZeneca	Melagatran
Menopur	Menotropin
Mimpara/Parareg	Cinacalcet
Mucoangin	Ambroxol
Multibic	Hemofiltrationsvätska
Myfortic	Mykofenolsyra
Nebido	Testosteron
Niaspan	Nikotinsyra
Novastan	Argatroban
Olux	Klobetasol
Ocplex	Antihemofilfaktor B (faktor IX)
Osseor/Protelos	Strontiumranelat
Pedea	Ibuprofen
PhotoBarr	Porfimeratrium
Physioncal 35/40 Glucose Clear-Flex	Hyperton lösning
Primograf/Primovist	Paramagnetiskt kontrastmedel
Rabipur	Vaccin mot rabies
Raptiva	Efalizumab
Reyataz	Atazanavir
Salofalk	Mesalazin
SMOFlipid	Fettemulsion
Tachosil	Fibrinogen, trombin
Telzir	Fosamprenavirkalcium
Testim	Testosteron
Teveten Comp	Eprosartan+hydroklortiazid
Tostrex	Testosteron
Varivax	Vaccin mot varicella
Velcade	Bortezomib
Vesicare	Solifenacin
ViATIM	Vaccin mot tyfus-hepatit A
Wilzin	Zinkacetat
Viroflu	Vaccin mot influensa
Xagrid	Anagrelid
Xeristar	Duloxetin
Xyzal	Levocetirizin
Zevalin	Monoklonala antikroppar

Godkända till och med 1 mars 2005

Preparat	Substans
Alvesco/Amavio/Freathe	Ciklesonid
Avastin	Bevacizumab
Azilect	Rasagilin
Bifril Comp/ Zofenil Comp	Hydroklortiazid + zofenopril
Fendrix	Vaccin mot hepatit B
Inegy/Vytorin	Ezetimib + simvastatin
Litiumklorid Lidico	Litiumklorid
Orfadin	Nitisinon
Prialt	Ziconotid
Quintanrix	Vaccin mot difteri, kikhosta, hepatit B, stelkramp
Striant	Testosteron
Truvada	Emtricitabin + tenofovir

OBS! Alla preparat marknadsförs inte i Sverige.

Hur rapporterar man?

Rapportering till Läkemedelsverket bör ske på särskild blankett.

Enklast kan rapportering ske genom att:

- blankethuvudet på blanketten ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris + annan relevant information.

Adresskällor: LV:s adressregister samt

Cegedim AB

HÄR DU ÄNDRAT ADRESS?

Är adressen fel ber vi dig klippa ur etiketten med den gamla adressen och skicka den tillsammans med din nya adress till Läkemedelsverket, Informationsskriften, Box 26, 751 03 Uppsala