Läkemedel - Rekommenderade läkemedel, vuxna

Innehåll

Läkemedel - Rekommenderade läkemedel, vuxna ... 1
Syfte och omfattning ... 17
Förord ... 17
Rekommenderade läkemedel och läkekonsten ... 19
Allergi ... 20
Anafylaxi och svår allergisk reaktion ... 20
Allergisk rinokonjunktivit ... 21
Läkemedelsbehandling vid allergisk rinit – säsongsrinit eller kortvarig rinit, samt helårsrinit ... 22
Läkemedelsbehandling vid allergisk konjunktivit ... 23
Andningsvägar ... 23
Astma ... 23
Pulverinhalatorer versus sprayinhalatorer ... 29
Beta-2-agonister ... 29
Glukokortikoider för inhalation ... 30
Kombinationsbehandling med långverkande beta-2-agonister och glukokortikoider ... 31
Antikolinergika ... 31
Antileukotriener ... 32
Övrig behandling ... 32
Biologiska läkemedel ... 32
Makrolidantibiotika ... 32
Glukokortikoider för systemiskt bruk ... 33
Behandling av akut astmaattack inom öppenvården ... 33
Lindrig astmaattack ... 33
Måttlig–svår astmaattack ... 33
Levnadsvanor vid astma ... 34

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) ... 35
Levnadsvanor vid KOL ... 40
Läkemedelsbehandling ... 41
Pulverinhalatorer, soft mist inhalatorer och sprayinhalatorer ... 42
Medicinering vid behov ... 42
Regelbunden behandling ... 43
Bronkdilaterare ... 43
Steroider ... 45
Roflumilast ... 46
Makrolidantibiotika ... 47
Perorala steroider ... 47
Teofyllin ... 47
Acetylcystein ... 47
Akut exacerbation av KOL ... 47
Behandling av akut exacerbation av KOL inom öppenvården ... 48
Blod och koagulation ... 48
Anemi ... 48
Behandling vid järnbristanemi ... 50
Megaloblastanemier – brist på vitamin B_{12} och folat ... 50
Peroralt versus parenteralt administrerat B_{12} ... 51
Blödningstillstånd ... 52
Endokrinologi ... 52
Sköldkörtelsjukdomar ... 52
Tyreoideahormon ... 53
Tyreostatika ... 53
Typ 1-diabetes ... 53
Snabbverkande ... 55
Långverkande ... 55
Fysisk aktivitet vid typ 1-diabetes ... 56
Typ 2-diabetes ... 56
Behandlingsmål ... 61
Levnadsvanor vid typ 2-diabetes ... 62
Val av läkemedelsbehandling ... 62
Dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) hämmare ... 64
Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) hämmare ... 65

Glukagonlik peptid-1 (GLP-1) receptoragonister ... 67
Insulinbehandling ... 69
Annan samtidig behandling ... 70
Mineralreceptorantagonist ... 70
Gynekologi ... 71
Antikonception ... 71
Långverkande reversibla preventivmetoder, LARC ... 73
Hormonspiral ... 74
P-stav ... 74
Kopparspiral ... 74
Kombinerad hormonell antikonception ... 74
Gestagenmetoder förutom LARC ... 75
Akut-p-piller ... 75
Avfallshantering hormonläkemedel ... 76
Dysmenorré ... 76
Riklig menstruation ... 77
Blödningsrubbningar och menstruationsförskjutning ... 78
Klimakteriebesvär ... 79
Vid kvarvarande livmoder ... 81
Kring menopaus, före eller upp till ett år efter – sekventiell behandling ... 81
Mer än ett år efter menopaus – kontinuerlig kombinerad behandling ... 81
Vid borttagen livmoder eller vid samtidig användning av gestagenspiral ... 81
Transdermala beredningsformer ... 82
Perorala progesteroner ... 82
Venös tromboembolism ... 82
Avfallshantering hormonläkemedel ... 83
Övrig läkemedelsbehandling ... 83
Fezolinetant ... 83
Levnadsvanor vid klimakteriebesvär ... 85
Urogenital atrofi ... 85
Candidavaginos ... 86
Akut candidavaginos ... 86
Kronisk candidavaginos ... 86
Bakteriell vaginos ... 86
Hjärta-kärl ... 87

Angina pectoris ... 87
Kortverkande nitrater ... 88
Långverkande nitrater ... 88
Betablockerare ... 88
Kalciumblockerare ... 89
Levnadsvanor vid kranskärlssjukdom ... 89
Hjärtsvikt ... 90
ACE-hämmare ... 92
Angiotensinreceptorblockerare ... 93
Betablockerare ... 93
Aldosteronantagonister ... 93
Digoxin ... 94
Diuretika ... 94
Neprilysinhämmare ... 94
Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) hämmare ... 95
Levnadsvanor vid hjärtsvikt ... 96
Frekvensreglerare vid förmaksflimmer ... 97
Hypertoni ... 98
Levnadsvanor ... 101
Läkemedelsbehandling ... 101
ACE-hämmare ... 102
Angiotensinreceptorblockerare ... 102
Diuretika ... 102
Kalciumantagonister ... 103
Tilläggsbehandling ... 103
Betablockerare ... 103
Alfareceptorblockerare och aldosteronantagonister ... 104
Hyperlipidemi ... 105
Riskskattning ... 106
Målvärden ... 110
Statiner ... 110
Statinintolerans ... 111
Ezetimib ... 113
PCSK9-hämmare ... 114
Evolokumab ... 114

Alirokumab 115
Inklisiran....115
Fibrater 117
Resiner 117
Omega-3....118
Ikosapentetylester 118
Levnadsvanor vid hyperlipidemi....120
Tromboembolism 120
Ischemisk hjärtsjukdom 120
Ischemisk hjärtsjukdom 124
Acetylsalicylsyra 124
Klopidogrel 124
Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och andra perorala trombocytaggregationshämmare 125
Acetylsalicylsyra + tikagrelor 125
Acetylsalicylsyra + klopidogrel....125
Acetylsalicylsyra + prasugrel 125
Jämförelse av kombinationsbehandlingar med dubbel trombocythämning 126
Antitrombotisk behandling med tre läkemedel 126
Warfarin och non-vitamin K orala antikoagulantia 126
Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra + non-vitamin K orala antikoagulantia 127
TIA, ischemisk icke-kardiell stroke, tyst hjärninfarkt....127
Acetylsalicylsyra versus acetylsalicylsyra + dipyridamol versus klopidogrel 127
Acetylsalicylsyra + dipyridamol versus acetylsalicylsyra 128
Acetylsalicylsyra + dipyridamol versus klopidogrel....128
Acetylsalicylsyra versus acetylsalicylsyra + klopidogrel 128
Tikagrelor 129
Tyst hjärninfarkt....129
Antikoagulantiabehandling för prevention mot ischemisk stroke och TIA vid förmaksflimmer 129
Mekanisk klaffprotes....130
Antikoagulantia vid venös tromboembolism....130
Postoperativ profylax 130

Trombosprofylax vid immobilisering 131
Non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK) 132
Kliniska prövningar 132
Dabigatran 132
Rivaroxaban 132
Apixaban 133
Edoxaban 133
Epidemiologiska studier 134
Levnadsvanor vid hjärt-kärlsjukdom 134
Hud 135
Svampinfektion 135
Dermatofyter (trådsvamp) – ej tinea capitis 135
Dermatofyter (trådsvamp) – tinea capitis 136
Candidainfektion 136
Pityriasis versicolor 136
Seborroiskt eksem 137
Nagelsvamp 138
Eksem 139
Mjukgörande medel 141
Lokala glukokortikoider 141
Kalcineurinhämmare 142
Psoriasis 142
Mjukgörande och avfjällande preparat 143
Glukokortikoider 143
Kalcipotriol 143
Behandling av mildare former av psoriasis 143
Guttat psoriasis 143
Plackpsoriasis 144
Hårbottenpsoriasis 144
Invers psoriasis 144
Ansiktspsoriasis 144
Hand- och fotpsoriasis 144
Levnadsvanor vid psoriasis 144
Akne 145
Komedoakne 146

Mild papulopustulös akne 146
Medelsvår papulopustulös akne 147
Svårare akne 147
Kombinerade hormonella medel 147
Rosacea och perioral dermatit 148
Huvudlöss 149
Medicintekniska produkter 149
Läkemedel 150
Skabb 150
Kronisk urtikaria 151
Aktinisk keratos 151
Hyperhidros 152
Infektioner 153
Antibiotikaresistens 153
Tonsillit 154
Akut bakteriell rinosinuit 157
Förstahandsval 159
Vid terapisvikt med fenoximetylpenicillin 159
Akut mediaotit 159
Pneumoni 161
Erysipelas 163
Paronykier 164
Follikuliter 164
Furunklar, karbunklar och abscesser 165
Impetigo 166
Erythema migrans 167
Sårinfektioner 168
Svårläkta ben-, fot- och trycksår 169
Fotinfektioner vid diabetes 171
Infektioner efter bett 172
Kattbett 173
Hundbett 174
Människobett 174
Urinvägsinfektion hos kvinnor 175
Asymtomatisk bakteriuri (ABU) 177

Akut cystit (afebril UVI) 178
Febril UVI....178
Antibiotika vid UVI....179
Urinvägsinfektion hos män....180
Asymtomatisk bakteriuri (ABU) 182
Akut cystit (afebril UVI) 182
Febril UVI....183
Uretrit 183
Herpesinfektioner....184
Herpes simplex 184
Orolabial herpes simplex 184
Genital herpes simplex 184
Herpes zoster (bältros) 185
Odontogena infektioner....185
Levnadsvanor 186
Tobaksbruk 187
Rökning....189
Snusning....190
Bedömning av tobaksbruk 190
Åtgärd 191
Enkla råd – KVÅ-kod DV111....191
Rådgivande samtal – KVÅ-kod DV112 191
Kvalificerat rådgivande samtal – tobaksavvänjning – KVÅ-kod DV113 192
Åtgärd i samband med operation....192
Öppenvård/Primärvård/Mottagning....192
Slutenvård 193
Var finns tobaksavvänjarna?....193
Uppföljning....193
Alkoholbruk 193
Bedömning av alkoholbruk....196
Åtgärd 197
Enkla råd – KVÅ-kod DV121 197
Rådgivande samtal – KVÅ-kod DV122....198
Resurser vid behov av mer hjälp – kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV123 198

Kommuners stöd gällande alkohol 199
Beroendemedicinsk vård....199
Åtgärd i samband med operation....199
Öppenvård/Primärvård/Mottagning....200
Slutenvård 200
Uppföljning....200
Fysisk aktivitet....200
Bedömning av fysisk aktivitet....203
Åtgärd 204
Enkla råd – KVÅ-kod DV131 205
Rådgivande samtal – KVÅ-kod DV132....205
Kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV133....205
Fysisk aktivitet på recept – FaR – KVÅ-kod DV200....205
Friskvårdslots 206
Uppföljning....206
Matvanor 206
Bedömning av matvanor 210
Åtgärd 213
Enkla råd – KVÅ-kod DV141 213
Rådgivande samtal – KVÅ-kod DV142....214
Kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV143....214
Uppföljning....214
Mage-tarm 214
Dyspepsi och reflux....214
Dyspepsi 216
Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)....216
Utsättning av behandling med protonpumpshämmare 217
Levnadsvanor och GERD/dyspepsi 217
Behandling vid graviditet och amning 217
Ulcus 218
Eradikering av Helicobacter pylori 218
Levnadsvanor och ulcus 219
Ulcusprofylax vid behandling med riskläkemedel för ulcus/magblödning....219
Levnadsvanor och ulcusprofylax....221
Ulcerös proktit 221

Förstoppning 222
Levnadsvanor och förstoppning 223
Bulkmedel 224
Osmotiskt verkande medel 224
Tarmirriterande medel 224
Klysma och andra rektalt verkande medel 224
Övriga läkemedel 224
Prukaloprid 224
Diarré 226
Gallsaltsdiarré 226
Irritabel tarm (IBS) 226
Kostbehandling 228
Läkemedel 229
Bulkmedel 229
Loperamid 229
Spasmolytika 229
Antidepressiva 229
Linaklotid 229
Probiotika 230
Psykologisk behandling 230
Neurologi 230
Migrän 230
Anfallskupering 231
Profylaktisk behandling 232
Kronisk migrän 232
Botulinumtoxin 233
Monoklonala antikroppar mot CGRP 233
Epilepsi 234
Fokala anfall med eller utan bilaterala tonisk-kloniska anfall 235
Generaliserade anfall – tonisk-kloniska anfall, myoklonier, absenser 235
Akutbehandling utanför sjukhus 235
Parkinsons sjukdom 236
Parkinsondemens 237
Depression vid Parkinsons sjukdom 237
Levnadsvanor vid Parkinsons sjukdom 238

Restless legs syndrome (RLS) 238
Alzheimers sjukdom 240
Acetylkolinesterashämmare 241
Memantin 242
Depression vid demens 242
Fysisk aktivitet vid demens 242
Beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom – BPSD 243
Allmänna synpunkter 244
Förstahandsval 244
Andra- och tredjehandsval 244
Antipsykotiska läkemedel 245
Acetylkolinesterashämmare 245
Memantin 245
Antidepressiva läkemedel 246
Anxiolytika 246
Klometiazol 246
Osteoporos 247
Osteoporos 247
Postmenopausala kvinnor och män över 50 år 249
Glukokortikoidinducerad sekundär osteoporos 251
Levnadsvanor vid osteoporos 252
Palliativ vård 252
Smärta 252
Opioider 255
Opioidinducerad förstoppning 256
Opioidinducerat illamående 257
Paracetamol 257
NSAID 257
Kortikosteroider 257
Medel mot neuropatisk smärta 257
Spasmolytika 258
Dyspné 258
Förvirring 258
Ospecifikt illamående 259
Rosslande andning 260

Ångest 261
Sömnsvårigheter 261
Förstoppning 262
Psykiatri 262
Tobaksberoende 262
Nikotin 263
Bupropion 263
Vareniklin 263
Cytisin 263
Jämförelse nikotinläkemedel – vareniklin – bupropion – cytisin 265
Alkoholberoende 265
Disulfiram 267
Naltrexon 267
Akamprosat 267
Nalmefen 268
Abstinens vid utsättning av bensodiazepiner 268
Psykos 269
Levnadsvanor vid schizofreni 272
Tillfällig behandling av orostillstånd 272
Specifika ångestsyndrom 274
Paniksyndrom 276
Social fobi 277
Specifika fobier 277
Tvångssyndrom 277
Generaliserat ångestsyndrom 277
Posttraumatiskt stressyndrom 278
SSRI/SNRI och risken för blödningar 278
Behandling med SSRI under graviditet 279
Behandling med SSRI, SNRI och mirtazapin vid amning 279
Levnadsvanor vid ångest 280
Behandling med bensodiazepiner 280
Antikolinerga biverkningar 280
Sömnstörning 281
Bensodiazepinliknande läkemedel och propiomazin 282
Daridorexant 282

Melatonin 283
Levnadsvanor vid insomni 283
Depression 284
Behandling av depression hos äldre 288
SSRI och risken för blödningar 288
Behandling med SSRI under graviditet och amning 289
Preparatöversikt 289
Vortioxetin 290
Agomelatin 290
Plasmakoncentrationsbestämning och genetisk variation i läkemedelsmetabolism 290
Utsättningsreaktioner 291
Levnadsvanor vid depression 291
Smärta och inflammation 292
Analgetika 292
Nociceptiv smärta 293
Paracetamol 302
NSAID 302
Svaga opioider 302
Starka opioider 303
Opioidinducerad förstoppning 304
Oxikodon + naloxon (Targiniq och generika) 304
Naloxegol (Moventig) 304
Levnadsvanor och icke-farmakologisk behandling vid långvarig nociceptiv smärta 305
Specifika metoder vid olika smärttillstånd 305
Neuropatisk smärta 306
Perifer neuropatisk smärta 308
Förstahandsval 309
Tricykliska antidepressiva, gabapentin/pregabalin och SNRI 309
Transdermalt lidokain 310
Transdermalt kapsaicin 310
Andrahandsval 311
Kombinationsbehandling med gabapentin/pregabalin och tricykliska antidepressiva/SNRI 311

Tredjehandsval 311
Tramadol 311
Fjärdehandsval 311
Femtehandsval 311
Starka opioider 311
Trigeminusneuralgi 311
Levnadsvanor vid neuropatisk smärta 312
Smärtbehandling vid cancer 312
Rekommenderade läkemedel för behandling av cancersmärta 313
Fibromyalgi och andra typer av nociplastisk smärta 314
Långvarig ryggsmärta 315
Knä- och höftartros 316
Grundläggande behandling 317
Fysisk träning 317
Viktminskning 318
Tilläggsbehandling 318
Läkemedelsbehandling 318
Paracetamol 318
NSAID 318
Intraartikulära kortikosteroider 318
Tramadol 319
Starka opioider 319
Glukosamin, kondroitin och hyaluronsyra 319
Icke-farmakologisk behandling 319
Övriga åtgärder 320
Reumatiska sjukdomar 320
NSAID 321
Steroider 322
Akut gikt 323
NSAID 324
Glukokortikoider 325
Kolkicin 325
Interleukinhämmare 325
Giktprofylax 326
Tandvård 327

Kariesprofylax 327
Basprofylax 328
Tilläggsprofylax 328
Muntorrhet 328
Smärtlindring 329
Korttidsbehandling vid smärtande sår i munhålan – afte, herpes och bitsår ..330
Munvård på smärtande slemhinnor (kort duration) 330
Lokalt på smärtande välavgränsade sår 330
Antimykotisk behandling 330
Antibakteriell behandling – om tandborstning ej är möjlig 330
Antiinflammatorisk behandling – vid aftös stomatit 331
Antibiotikaprofylax inför tandingrepp 331
Urologi 334
Trängningsinkontinens 334
Antikolinerga medel 335
β3-adrenoceptoragonist 335
Avflödeshinder vid benign prostatahyperplasi (BPH) 336
Erektil dysfunktion 338
Äldre och läkemedel 339
Polyfarmaci 339
Allmänna rekommendationer 339
Läkemedelsbiverkningar och olämpliga läkemedel 339
Exempel på Socialstyrelsens indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre340
Läkemedel som bör undvikas hos äldre 340
Läkemedel som kräver korrekt och aktuell indikation 341
Ögon 341
Bakteriell konjunktivit 341
Traumatiska hornhinnesår 342
Tårsubstitut 342
Glaukom 342
Öron 343
Extern otit 343
Övriga kapitel 344
Läkemedelsförskrivning och suicidrisk 344

Metoder för att minska risken för suicidförsök med potentiellt toxiska läkemedel 344
Vanligaste läkemedel kopplade till suicid i Sverige 345
Läkemedel bakom förgiftningsdödsfall 345
Riskfaktorer för suicid 346
Exempel på kliniska riskfaktorer för suicid 346
Exempel på icke-kliniska riskfaktorer för suicid 346
Läkemedelsförskrivning hos patient med suicidrisk 347
Koncentrationsbestämning av läkemedel 348
Bedöma resultatet av en koncentrationsbestämning 349
Bestämning av läkemedelskoncentrationer 349
Mätning av koncentrationen av ett läkemedel 350
Genetisk variation som påverkar läkemedelsmetabolism och -transport 351
Tiopurinmetyltransferas (TPMT) 353
Skillnad i läkemedelsmetabol och -transporterande kapacitet 354
Läkemedelsmetaboliserande enzymer och genetisk variation 354
Cytokrom P450 (CYP450) 354
Genetisk variation som påverkar warfarindosering 358
Läkemedelstransporterande proteiner och genetisk variation 358
SLCO1B1 358
ATL – Apotekstillverkade läkemedel, extempore 359
Njurfunktion 359
Biverkningsrapportering 361
Så rapporterar du läkemedelsbiverkningar 362
Vad ska rapporteras? 363
Miljöeffekter av läkemedel 363
Miljöbelastande läkemedel 363
Så ser du i Cosmic om ett läkemedel är rekommenderat 365
Läkemedelsgenomgångar 365
Enkel läkemedelsgenomgång 365
När ska den göras? 365
Vad ska göras? 366
Fördjupad läkemedelsgenomgång 367
När ska den göras? 367
Vad ska göras? 367

Stöd vid läkemedelsgenomgång 368
Phase–20 368
Remiss 368
Skicka fråga till ULIC 368
Producentobunden information 369
Dokumenthistorik 369
Referenser 370

TIPS! För att hitta lättare i dokumentet, klicka på symbolen för innehållsförteckning till vänster i menyn för PDF-läsaren. Det fungerar bäst på dator.

Syfte och omfattning

Syftet med dokumentet är att ge vägledning i vilka läkemedel som rekommenderas för vuxna och hur de ska användas. Dokumentet omfattar all personal som förskriver och hanterar läkemedel i Region Uppsala.

Förord

Rekommenderade läkemedel för vuxna 2024–2025 har tagits fram av läkemedelskommittén i Region Uppsala i samråd med kommitténs terapiområdesexperter. Syftet med denna förteckning är att ge förskrivare stöd i valet av läkemedel för att uppnå en god, säker och kostnadseffektiv behandling. Den är främst avsedd för bruk ur ett primärvårdsperspektiv och ger huvudsakligen rekommendationer kring förstahandsval. Materialet kan dock med fördel användas även av sjukhusanknutna specialister när man ordinerar läkemedel utanför sitt specialistområde, men behandlar i ringa utsträckning val av läkemedelsbehandling i mer komplicerade fall. Valet av läkemedel har sin utgångspunkt i rådande evidens och bygger på en omfattande genomgång av riktlinjer från svenska och internationella myndigheter och organisationer, myndighetsutlåtanden om publicerade och opublicerade data kring läkemedels effekt och säkerhet, publicerade studier i medicinsk litteratur, kunskap kring miljöeffekter av läkemedel, samt klinisk erfarenhet vid avsaknad av studiedata av god kvalitet. Hänsyn tas också, så långt det är möjligt, till tillgänglighet av olika beredningsformer, användarvänlighet, terapitradition, om läkemedlet ingår i läkemedelsförmånen eller bland upphandlade produkter inom Region Uppsala, samt om läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Om inte särskilda skäl föreligger krävs av säkerhetsskäl att läkemedlet ska ha varit tillgängligt på marknaden i minst två år.

Rekommendationerna i denna skrift tar även upp tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor. Ohälsosamma levnadsvanor har stor betydelse för hälsan. Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) ligger dessa bakom exempelvis 80 % av all kranskärlssjukdom och stroke. Det är därför möjligt att

uppnå stora hälsovinster genom förbättrade levnadsvanor, och vid vissa sjukdomstillstånd har sådana interventioner lika stor eller högre prioritet än andra terapeutiska åtgärder. Ohälsosamma levnadsvanor är vanliga och har i Sverige uppskattats förekomma hos hälften av alla vuxna kvinnor och två tredjedelar av män.

Läkemedelskommitténs förteckning över rekommenderade läkemedel finns i tre versioner, en för vuxna, en för barn och en för äldre. Alla tre versionerna hittar du på läkemedelskommitténs hemsida, se Läkemedel, Region Uppsala.se.

Rekommenderade läkemedel för vuxna genomgår revision vartannat år. I en strävan att hålla materialet så uppdaterat som möjligt kan dock ändringar genomföras dessförinnan om behov skulle uppstå, exempelvis om nya data kring ett läkemedels effekt och säkerhet tillkommer, om nya läkemedel godkänns för försäljning, eller om läkemedel utgår från marknaden. Läsare uppmanas därför att då och då gå in på läkemedelskommitténs hemsida för att se om några ändringar har gjorts, se Läkemedel, Region Uppsala.se.

I Rekommenderade läkemedel för vuxna ges inom flera områden särskilda rekommendationer för äldre patienter, med korshänvisningar till rekommendationslistan för äldre patienter. Detta anges under särskilda rubriker eller som kommentarer. Läkemedel som kan vara olämpliga för äldre markeras med en symbol:

Miljöbelastande läkemedelssubstanser och beredningsformer markeras med en symbol:

Läkemedelskommittén i Region Uppsala

Januari 2024

Rekommenderade läkemedel och läkekonsten

Under det senaste seklet har det gjorts fantastiska genombrott inom biokemi, farmakologi och genetik vilket lett till evidensbaserad läkemedelsbehandling av våra folksjukdomar. Trots dessa vetenskapliga landvinningar är det två saker som avgör om de har effekt; läkarkårens tro på behandlingen och patientens tro på behandlingen.

Läkemedelskommittén publicerar Rekommenderade läkemedel för vuxna för att förankra evidensbaserad behandling. För att öka tilltron till våra rekommendationer redovisar vi hur riktlinjerna tagits fram, vilka källor vi har använt och publicerar fördjupad bakgrundsdokumentation som kan läsas på Rekommenderade läkemedel, Region Uppsala.se.

Men trots att det aldrig har funnits bättre förutsättningar för en effektiv läkemedelsbehandling når flertalet patienter inte sina uppsatta behandlingsmål. WHO har slagit fast att ökad följsamhet till ordination har större effekt på folkhälsan än någon läkemedelsintervention (1). Den största förklaringen ligger i att det inte räcker att redovisa bakomliggande medicinsk evidens, utan för att patienten ska vilja följa ordination krävs även att läkaren har ett personligt engagemang och ett patientcentrerat förhållningssätt. Det är detta som är läkekonst och av avgörande betydelse för hur framgångsrik behandlingen blir.

Två faktorer som är extra viktiga för läkekonsten är att involvera patienten i beslutsfattandet samt att sätta specifika, mätbara, accepterade av patienten, realistiska och tidsbestämda (SMART) behandlingsmål (2-8). Gemensamma beslut stärker tillit samt ökar både följsamhet till ordination och patientnöjdhet (6). För att det ska fungera bör man först skapa en behandlingsallians och ett överenskommet behandlingsmål (4-8).

Förutsättningarna skapas med en strukturerad konsultationsmetodik. Studier visar att även om läkare ställer en inledande öppen fråga så avbryter läkaren patienten med en sluten fråga i genomsnitt efter 90 sekunder. Om vi i stället låter patienten prata oavbrutet tills en naturlig tystnad på 5–10 sekunder uppstår (i genomsnitt efter 3 minuter), upplever de flesta att de hinner berätta om vad deras hälsoproblem betyder för dem. Därefter kan vi börja ställa de mer specifika frågor vi behöver. Konsultationen avslutas med en gemensam del där läkare och patient tillsammans går igenom och sätter upp ett SMART mål till återbesöket. I genomsnitt tar besök som följer dessa råd 3 minuter längre än traditionella patient-läkarkonsultationer.

Om vi anammar dessa enkla pedagogiska metoder för att förfina läkekonsten kan vi på 3 minuter öka effekten av våra behandlingsrekommendationer.

Allergi

Anafylaxi och svår allergisk reaktion

Substans	Produktnamn	Kommentar
adrenalin	EpiPen	-
betametason	Betapred	-
cetirizin/loratadin/desloratadin	generika	även receptfritt

Adrenalinpenna bör endast förskrivas av allergologiskt kunnig läkare eller av läkare på akutmottagning i avvaktan på utredning av specialist inom området. Förskrivningen ska alltid kombineras med noggrann utbildning med praktisk träning. Patienten bör alltid förses med två pennor eftersom det händer att en injektion inte är tillräcklig. Det finns inget stöd för att parenteralt administrerat antihistamin skulle vara bättre än per oralt administrerat.

För rekommendationer kring handläggning av anafylaxi, se Anafylaxi - Rekommendationer för omhändertagande och behandling, Svenska föreningen för allergologi.nu (pdf).

Efter svåra allergireaktioner ska patienten vara utrustad med akutmediciner: adrenalin, kortisontabletter samt antihistamin, som vid förnyad akut reaktion ska tillföras i nämnd ordning (9). Fyra adrenalinprodukter för akut bruk i injektionspenna är tillgängliga på marknaden, Anapen, Jext, EpiPen och Emerade, vilka inte skiljer sig åt prismässigt. Dessa har hållbarhetstider på 24, 22, 24 respektive 24 månader. Inom Region Uppsala finns störst erfarenhet av EpiPen, och rekommenderas av detta skäl. Adrenalinpenna bör endast förskrivas av allergologiskt kunnig läkare eller av läkare på akutmottagning i avvaktan på utredning av specialist inom området. Förskrivningen ska alltid kombineras med noggrann utbildning med praktisk träning.

Behandling med kortikosteroider vid uppkomna anafylaktiska reaktioner har inte studerats i kliniska prövningar. Det finns dock stor erfarenhet av sådan behandling, och i Sverige huvudsakligen med betametason. Betametason via injektion eller tabletter används för att motverka senreaktioner i samband med allergiska reaktioner och anafylaktisk chock. Effekten kommer successivt under några timmar och är fullständig först efter något dygn. Effekten kommer ungefär lika snabbt genom nedsväljning av upplösta tabletter som via injektion varför patienter vid medvetande lika gärna kan ta tabletter.

Randomiserade kontrollerade studier som utvärderat effekten av H_1-antagonister vid anafylaxi saknas (10). Cetirizin, loratadin och desloratadin är väl beprövade substanser, och priset är lägre än för övriga perorala alternativ. Det finns inget stöd för att parenteralt administrerat antihistamin skulle vara bättre än per oralt administrerat.

Allergisk rinokonjunktivit

Läkemedelsbehandling vid allergisk rinit liksom konjunktivit bygger i första hand på lokalbehandling till näsa och ögon samt peroral behandling med antihistamin, var för sig eller i kombination.

För riktlinjer för förskrivning av läkemedel som kan köpas utan recept, se Läkemedel - Förskrivning av receptfria läkemedel, Region Uppsala.se (pdf).

Antihistamin peroralt

Substans	Produktnamn	Kommentar
cetirizin, loratadin, desloratadin	generika	även receptfritt

Lokalbehandling rinit

Antihistamin

Substans	Produktnamn	Kommentar
levokabastin	Livostin	även receptfritt

Kortikosteroid

Substans	Produktnamn
Mometason	generika, t ex Nasonex
Budesonid	generika, t ex Desonix

Kombinationsbehandling med lokalt antihistamin + kortikosteroid

Substans	Produktnamn
azelastin + flutikason	Dymista

Antikolinergikum

Substans	Produktnamn	Kommentar
ipratropium	Rinivent	även receptfritt

Lokalbehandling konjunktivit

Natriumkromoglikat

Substans	Produktnamn	Kommentar
natriumkromoglikat	generika, t ex Lecrolyn eller Lomudal	även receptfritt

Antihistamin

Substans	Produktnamn	Kommentar
levokabastin	Livostin	även receptfritt

Läkemedelsbehandling vid allergisk rinit – säsongsrinit eller kortvarig rinit, samt helårsrinit

Vid mild form av kortvarig eller säsongsbunden allergisk rinit rekommenderas antihistaminer, lokalt eller systemiskt, på grund av snabbt insättande effekt (11). Vid otillräcklig effekt av antihistamin ges nasala glukokortikoider.

Vid mer långvariga besvär eller svåra symtom (särskilt vid nästäppa) är nasala glukokortikoider förstahandsval på grund av bättre effekt (11).

Hos patienter där besvär med hypersekretion dominerar och där behandling med intranasal steroid inte gett fullgod effekt, kan behandling med antikolinergikum, ipratropium, prövas (12-16). I övrigt kan följande försökas vid otillräcklig effekt av nasala glukokortikoider (11):

1. Ge dubbel dos av nasala glukokortikoider.
2. Ge en kombination av ett antihistamin och en nasal glukokortikoid.
3. Ett sistahandsalternativ är att ge systemiska glukokortikoider som kortvarig behandling (en till tre veckor). Intramuskulär steroidbehandling (metylprednisolon) rekommenderas dock ej på grund av bland annat risk för biverkningar och bristfällig dokumentation. Man bör i denna situation överväga allergivaccination (hyposensibilisering).

Det saknas belägg för några relevanta skillnader i effekt mellan olika icke-sederande antihistaminer på den svenska marknaden (17). Cetirizin, loratadin och desloratadin är väl beprövade substanser, och priset är lägre än för övriga perorala alternativ. Munsönderfallande tabletter är mycket dyrare. Äldre sederande antihistamin, till exempel klemastin (Tavegyl) är andrahandsmedel, som kan användas i de fall där sedering är önskvärd. Beträffande lokala antihistaminer är endast ett tillgängligt på den svenska marknaden, levokabastin.

Det finns ingen kliniskt relevant skillnad i effekt mellan de olika nasala steroiderna budesonid, mometason, flutikason, triamcinolon och flutikasonfuroat vid behandling av allergisk rinit (18, 19), och det finns inga belägg för skillnader i säkerhet (19, 20). De mometasoninnehållande produkterna har lägst pris, medan ingen väsentlig skillnad finns mellan övriga produkter. Budesonid har störst godkänd indikationsbredd.

Kombinationsbehandling med intranasalt antihistamin + kortikosteroid finns tillgängligt i en produkt, Dymista (azelastin + flutikason) och kan vara ett alternativ om kombinationsbehandling behövs.

Vid helårsrinit rekommenderas samma behandlingsupplägg som vid kortvarig rinit (11). Om enda återstående symtom är rinnande näsa (rinorré) trots kombinationsbehandling med antihistaminer och nasala glukokortikoider kan nasalt ipratropium prövas innan man tar ställning till eventuell allergivaccinering.

Läkemedelsbehandling vid allergisk konjunktivit

Symtomlindring erhålls med ögondroppar med natriumkromoglikat och med antihistamin (21). Lokalbehandling med antihistamin är effektivare än behandling med antihistamintablett. Vid otillräcklig effekt kan behandlingssätten kombineras.

För lokal behandling rekommenderas antihistaminögondroppar alternativt natriumkromoglikat (Lecrolyn och generika). Bland antihistaminögondroppar har levokabastin (Livostin) lägst pris. Övriga antihistaminögondroppar i flaska är dyrare.

Andningsvägar

Astma

I första hand rekommenderas pulverinhalatorer. Sprayinhalatorer kräver dosavtryckning samtidigt som inandning vilket försvårar korrekt inhalationsteknik. För patienter som inte har tillräcklig inspiratorisk kraft för en pulverinhalator, eller av andra skäl inte kan hantera en pulverinhalator rekommenderas en sprayinhalator med tillhörande spacer. Nebulisator med tillhörande lösning rekommenderas inte i första hand eftersom behandling med spacer är lika effektiv. Det finns flera fabrikat av spacer som kan förskrivas som hjälpmedel, till exempel Optichamber diamond, Vortex, Aerochamber och L'espace, vilka passar så gott som alla sprayer.

Det är viktigt att försäkra sig om att patienten kan hantera sin inhalator korrekt, och det kan därför finnas skäl till att förskriva en annan inhalator än de som rekommenderas i denna lista. Inhalationstekniken bör kontrolleras. Se information kring detta i respektive preparats bipacksedel på Fass.se eller på Medicininstruktioner.se.

Bland inhalationsprodukter bör kombinationspreparat väljas före produkter med enskilda substanser för att förbättra följsamheten.

Sprayinhalatorer, med undantag för soft mist inhalatorer som Respimat, innehåller hydrofluorokarboner som drivgas och har stor negativ klimatpåverkan. Förbrukade inhalatorer ska återlämnas till apotek.

Dessa produkter markeras med symbolen:

Rekommenderad strategi hos vuxna för underhållsbehandling av astma av olika svårighetsgrad

Steg	Icke farmakologisk behandling	Vid behovs behandling	Förstahandsval	Andrahandsval
1	Astmautbildning, kontroll av omgivning och exponering, fysisk träning, rökstopp, följsamhet till ordination	Vid behovs-behandling med inhalationssteroid + formoterol	-	-
2	Astmautbildning, kontroll av omgivning och exponering, fysisk träning, rökstopp, följsamhet till ordination	Vid behovs-behandling med inhalationssteroid + formoterol	Låg dos inhalerade glukokortikoider	Medelhög dos inhalerade glukokortikoider initialt eller periodvis
3	Astmautbildning, kontroll av omgivning och exponering, fysisk träning, rökstopp, följsamhet till ordination	Vid behovs-behandling med inhalationssteroid + formoterol[1] eller med snabbverkande β_2-agonister[2]	Låg-medelhög dos inhalerade glukokortikoider + långverkande β_2-agonister	Tillägg av antileukotrien
4	Astmautbildning, kontroll av omgivning och exponering, fysisk träning, rökstopp, följsamhet till ordination	Vid behovs-behandling med inhalationssteroid + formoterol[1] eller med snabbverkande β_2-agonister[2]	Medelhög-hög dos inhalerade glukokortikoider + långverkande β_2-agonister + antikolinergikum	Eventuellt tillägg av antileukotrien
5[3]	Astmautbildning, kontroll av omgivning och exponering, fysisk träning, rökstopp, följsamhet till ordination	Vid behovs-behandling med inhalationssteroid + formoterol[1] eller med snabbverkande β2-agonister	Som steg 4, med tillägg av biologiska läkemedel (anti-IgE- / anti IL5- / anti-IL4R-behandling), TLA[4], makrolidantibiotika	Perorala glukokortikoider

[1] Väljs om patienten står på underhållsbehandling med glukokortikoid + formoterol.
[2] Väljs om patienten står på underhållsbehandling med glukokortikoid + annat LABA än formoterol.
[3] Vid specialistklinik.

[4] Temperaturreglerat laminärt luftflöde.

Källa: Läkemedel vid astma - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

KOMBINATIONSPREPARAT
Inhalationssteroid + långverkande ß$_2$-agonist
PULVER

Substans	Produktnamn
budesonid + formoterol	Bufomix Easyhaler[1]

[1] Bufomix Easyhaler är billigare än Symbicort Turbuhaler, men den senare har längre hållbarhet, tre år jämfört med fyra månader. Symbicort Turbuhaler rekommenderas därför till patienter som behöver relativt få doser per år.

SPRAY

Substans	**Varning**	**Produktnamn**
beklometason + formoterol		Innovair

Inhalationssteroid + långverkande ß$_2$-agonist + långverkande antikolinergika
PULVER

Substans	**Produktnamn**
mometason + indakaterol + glykopyrronium	Enerzair Breezhaler

SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
beklometason + formoterol + glykopyrronium		Trimbow

ENSKILDA LÄKEMEDEL
SELEKTIVA ß$_2$-AGONISTER – KORTVERKANDE
PULVER

Substans	Produktnamn
Salbutamol	Buventol Easyhaler, Ventilastin Novolizer
Terbutalin	Bricanyl Turbuhaler

Alternativen ovan är likvärdiga.

SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
salbutamol		Ventoline Evohaler

Selektiva ß$_2$-agonister – långverkande
PULVER

Substans	Produktnamn
formoterol	Oxis Turbuhaler, Formatris Novolizer

SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
salmeterol		Serevent Evohaler

Glukokortikoider
PULVER

Substans	Produktnamn
budesonid	Giona Easyhaler, Novopulmon Novolizer, Pulmicort Turbuhaler

SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
flutikasonpropionat		Flutide Evohaler och generika

SYSTEMISK BEHANDLING

Substans	Produktnamn
prednisolon	Prednisolon

Antikolinergika
SPRAY

Substans	Produktnamn
tiotropium	Spiriva Respimat

ÖVRIGA LÄKEMEDEL

Substans	Produktnamn
montelukast	generika

Noggrann utvärdering av behandlingseffekt efter 1–2 månader.

Uppskattade ekvivalenta doser beträffande effekt av olika inhalerade glukokortikoider hos vuxna

Läkemedel	Låg dos (µg/dag)	Medelhög dos (µg/dag)	Hög dos (µg/dag)
beklometason	100–200	> 200	> 400
budesonid	200–400	> 400	> 800
ciklesonid	80–160	> 160	> 320
flutikasonpropionat	100–250	> 250	> 500
flutikasonfuroat	-	92	≥ 184
mometason	100–200	> 200	> 400

Källa: Läkemedel vid astma - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Värdena är ungefärliga. Exakta angivelser är inte möjliga att ge bland annat eftersom olika inhalatorer har olika egenskaper.

Behandling av akut astmaattack inom öppenvården

Lindrig astmaattack

Vid en lindrig attack bör patienten ta sin snabbverkande β_2-agonist för inhalation i upprepade doser och, om besvären inte viker, dessutom öka dosen av inhalerad glukokortikoid fyra gånger (2–4 doseringstillfällen per dygn). Patienter som enbart använder inhalerad glukokortikoid i fast kombination med snabbverkande beta-2-receptoragonist (FABA), vilket idag innebär formoterol, kan vid försämring beroende på läkemedel ta 8–12 inhalationer per dygn, under en begränsad tid (cirka 1–2 veckor). De patienter som använder fler än 8 inhalationer per dygn bör rekommenderas att söka vård.

Måttlig–svår astmaattack

1.	Ge syrgas till en påverkad patient, 5–6 L/min på mask för att uppnå en saturation > 90 %.
2.	Inhalation av luftrörsvidgare i högdos. **I första hand via spacer:** salbutamol 0,1 mg/dos, 10–15 doser, eventuellt i kombination med ipratropium 20 µg/dos, 4 doser. **I andra hand via nebulisator:** salbutamol 5–10 mg, eventuellt i kombination med ipratropium 0,5 mg. Upprepa given inhalation var 20:e minut vid otillräcklig förbättring.
3.	Tablett prednisolon 5 mg, 10 tabletter som engångsdos eller tablett betametason 0,5 mg, 10 tabletter. Detta följs av tablett prednisolon 5 mg, 5 tabletter dagligen i 5 dagar eller tablett betametason 0,5 mg, 6 tabletter dagligen i 5 dagar. Vid måttlig attack, i synnerhet när patienten behandlas i hemmet, kan laddningsdosen med 10 tabletter utelämnas. Gravida bör behandlas med prednisolon då det har en begränsad placentaövergång och därför föredras framför andra kortikosteroider.

4.	Vid svårt anfall med saturation < 90 % trots syrgas, eller där patient ej orkar inhalera, ges injektion terbutalin, 0,25–0,5 mg subkutant eller långsamt intravenöst spätt till 10 mL i NaCl.
5.	**Om patienten inte förbättras trots ovanstående akutbehandling, ordna med transport till sjukhus.** Patienten bör ha ett par grova intravenösa infarter, kontinuerlig syrgasbehandling och övervakning under transport.

Levnadsvanor

Hos patienter som röker är rökstopp en viktig åtgärd för att förhindra försämring av astman. Viktnedgång hos patienter med fetma kan ha en positiv effekt på symtomatologin.

Personer med lindring, måttlig eller svår astma bör rekommenderas aerob fysisk aktivitet eller aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att minska astmasymtom, förbättra astmakontroll och livskvalitet samt öka kondition.

Ansträngningsutlöst luftrörssammandragning kan förebyggas med korrekt uppvärmning, värme- och fuktväxlande andningsmask och/eller läkemedel (med kortverkande $ß_2$-agonist om patienten står på underhållsbehandling med inhalationssteroid, eller med kombinationen $ß_2$-agonist + inhalationssteroid). Om kombination inhalationssteroid + formoterol tas vid behov eller förebyggande innan träning så måste godkända maxdoser beaktas. För idrottare med astma som tränar ofta kan det vara lämpligt med inhalationssteroid som inflammationsdämpande och kortverkande $ß_2$-agonist som förebyggande eller vid behov.

En strukturerad uppvärmning före ansträngning kan också förhindra ansträngningsutlösta besvär, exempelvis kan man göra 10–12 submaximala intervall med varaktighet på cirka 15–30 sekunder, omväxlande med vila i 60–90 sekunder. Dessa intervall är ofta tillräckliga för att provocera fram tolerans men otillräckliga för att utlösa en varaktig bronkobstruktion. Ytterligare några minuter med joggning kan därefter avsluta uppvärmningspasset. Symtomen kan minskas ytterligare genom att man andas så mycket som möjligt genom näsan. Med en sådan uppvärmning kan ansträngningsutlöst bronkobstruktion under de närmaste 2–3 timmarna ofta förhindras, och till och med vara mer effektiv än bronkvidgande läkemedel. Stora temperaturomslag vid kall väderlek bör undvikas, liksom idrottande vid mycket låga temperaturer.

För ytterligare rekommendationer om fysisk aktivitet vid astma, se Fyss.se.

Pulverinhalatorer versus sprayinhalatorer

Läkemedelskommittén rekommenderar pulverinhalatorer i första hand. För sprayinhalatorer behöver dosavtryckning ske samtidigt som inandning vilket är en faktor som kan försvåra korrekt inhalationsteknik. För patienter som har en begränsad inspiratorisk kapacitet finns dock en risk för att pulverinhalatorns dos ej lossar från själva inhalatorn. Om patienten har tillräcklig inspiratorisk kraft för att ha en pulverinhalator kan till exempel kontrolleras med instrumentet In-Check DIAL. För patienter som inte har tillräcklig inspiratorisk kraft för en pulverinhalator, eller av andra skäl inte kan hantera en pulverinhalator rekommenderas en sprayinhalator med tillhörande spacer. Nebulisator med tillhörande lösning rekommenderas ej i första hand eftersom behandling med spacer är lika effektiv (22). Det finns flera fabrikat av spacer som kan förskrivas som hjälpmedel, till exempel Optichamber diamond, Vortex, Aerochamber och L'espace, vilka passar så gott som alla sprayer.

Sprayinhalatorer som innehåller hydrofluorokarboner (stark växthusgas) som drivgas ger avsevärt mycket mer klimatpåverkan än övriga inhalatorer (23). Det beräknades 2012 att dessa gaser stod för cirka 8 % av hela den brittiska sjukvårdens koldioxidavtryck (24). Soft mist inhalatorer (Respimat) innehåller inte hydrofluorokarboner.

Beta-2-agonister

De selektiva adrenerga $ß_2$-receptoragonisterna är bronkdilaterare och ges som inhalationer (22). Kortverkande $ß_2$-agonister används vid behov för symtomlindring vid lindrig astma. Det finns två kortverkande medel, salbutamol och terbutalin, med snabbt insättande effekt och flera långverkande medel, både som enskilda preparat och som kombinationspreparat, godkända för behandling av astma. Den långverkande $ß_2$-agonisten formoterol har också snabbt insättande effekt, varför formoterol kan användas som vid behovsmedicinering. Formoterol + inhalations-steroid rekommenderas av Läkemedelsverket som förstahandsval vid behov hos de

patienter som står på underhållsbehandling med ICS + formoterol, eller är utan underhållsbehandling med långverkande $ß_2$-agonist.

När $ß_2$-agonisterna används på rätt sätt har de god säkerhetsprofil (22). De bör inte användas som monoterapi, utan endast i kombination med inhalationssteroid. Regelbunden underhållsbehandling med kortverkande $ß_2$-agonister ger inte bättre astmakontroll än placebo, oavsett om det gäller monoterapi eller tillägg till befintlig terapi. Monoterapi med salmeterol vid astma har visats vara associerad med ökad risk för allvarliga biverkningar, och monoterapi med långverkande $ß_2$-agonister ökar risken för astmarelaterad mortalitet.

Vid otillfredsställande astmakontroll trots regelbunden behandling med inhalationssteroid ger underhållsbehandling med långverkande $ß_2$-agonister, som tillägg till inhalationssteroid, bättre effekt på symtomkontroll, lungfunktion och minskad frekvens av exacerbationer som kräver peroral glukokortikoidbehandling än enbart en höjning av inhalationssteroiddosen (22). Vid underhållsbehandling av astma saknas studieunderlag för att avgöra huruvida det föreligger någon kliniskt relevant skillnad i effekt mellan tillägg av LABA med 12 eller 24 timmars duration.

Av de kortverkande $ß_2$-agonisterna ligger de två salbutamolinnehållande pulverinhalatorerna Buventol Easyhaler och Ventilastin Novolizer samt den terbutalininnehållande pulverinhalatorn Bricanyl Turbuhaler lägre i pris jämfört med pulverinhalatorn Ventoline Diskus (salbutamol). Buventol Easyhaler och Bricanyl Turbuhaler finns i två styrkor, medan övriga enbart finns i en styrka. Beträffande sprayinhalatorer har Ventoline Evohaler störst sortimentsbredd för inhalatorsystemet. Av de långverkande $ß_2$-agonisterna finns Oxis Turbuhaler och Formatris Novolizer i två styrkor medan Serevent Diskus finns i en. Som sprayinhalator finns Serevent Evohaler godkänd för behandling av astma.

Det är dock av största vikt att patienten kan använda inhalatorn på ett ändamålsenligt sätt, varför patientpreferens kan medföra val av en annan produkt.

Glukokortikoider för inhalation

Inhalationssteroider bör alltid användas av vuxna som har symtom på astma. Inhalationssteroider har en tydligt positiv effekt på astmaförloppet, och påverkar luftvägsinflammation, bronkiell hyperreaktivitet, lungfunktion, PEF-variabilitet, exacerbationer och livskvalitet (22). Tidigt införande av inhalationssteroider kan ses som primärprevention mot allvarliga livshändelser som exacerbationer, akutbesök och livshotande astmaanfall.

För närvarande är sex substanser godkända i Sverige: beklometason, budesonid, ciklesonid, flutikasonfuroat (endast tillgänglig i fast kombination med vilanterol), flutikasonpropionat och mometason. Underlaget är otillräckligt för att kunna rekommendera någon inhalationssteroid framför någon annan vid behandling av astma.

Det är dock av största vikt att patienten kan använda inhalatorn på ett ändamålsenligt sätt, varför patientpreferens kan medföra val av en annan produkt.

Kombinationsbehandling med långverkande beta-2-agonister och glukokortikoider

Den gynnsamma effekten vid kombination av inhalationssteroider och långverkande $ß_2$-agonister är väl dokumenterad vid underhållsbehandling hos vuxna (22). Flera studier har visat signifikant bättre kontroll vid tillägg av långverkande $ß_2$-agonister jämfört med ökning av dosen av inhalationssteroiden. Med kombinationen får man bättre lungfunktion, minskning av dag- och nattsymtom samt minskning av antal exacerbationer. Kombinationsbehandling ges i första hand i form av fasta kombinationer. Fördelarna med fasta kombinationer är i huvudsak enkelhet samt förhoppningen om att en fast kombination av inhalationssteroid och långverkande $ß_2$-agonist ökar följsamheten.

Bland fasta kombinationer av glukokortikoid och långverkande $ß_2$-agonist rekommenderas produkter innehållande formoterol som kan ges även som vid behovsbehandling. Vid användning av inhalationssteroid i fast kombination med snabbverkande luftrörsvidgare vid behov (vilket idag innebär formoterol + inhalationssteroid), kommer behandlingens intensitet automatiskt att ökas under perioder med mer symtom, och på så sätt bidra till att en ökad inhalationssteroiddosering dämpar den bakomliggande astmainflammationen.

Bland produkter innehållande formoterol + inhalationssteroid finns Bufomix Easyhaler och Symbicort Turbuhaler i tre styrkor. Bufomix Easyhaler är billigare än Symbicort Turbuhaler, men den senare har längre hållbarhet, tre år jämfört med fyra månader. Symbicort Turbuhaler rekommenderas därför till patienter som behöver relativt få doser per år. Bland sprayinhalatorer innehållande formoterol + inhalationssteroid finns Flutiform och Innovair, med väsentligen jämförbart pris. Flutiform innehåller dock en drivgas (apafluran) som medför högre koldioxidavtryck än Innovair (norfluran) (25), och tas därför inte med på listan. Det är dock av största vikt att patienten kan använda inhalatorn på ett ändamålsenligt sätt, varför patientpreferens kan medföra val av en annan produkt.

Antikolinergika

Ipratropium är ett kortverkande inhalerat antikolinergikum som motverkar acetylkolinmedierad bronkkonstriktion och främst används som luftrörsvidgande behandling vid akut astma (22). Långverkande antikolinergika har en effektduration som överstiger 24 timmar, men maximal bronkdilaterande effekt efter inhalation ses efter 2–3 timmar. Vid medelsvår till svår astma ger tillägg av långverkande antikolinergika till pågående behandling med inhalationssteroid + långverkande $ß_2$-agonist en minskad risk för svår exacerbation med 17 %. Det finns i nuläget otillräckligt underlag för att bedöma om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan olika långverkande antikolinergika vid behandling av astma, och för begränsat underlag för att bedöma effekten vid lindrig astma eller som alternativ till att öka inhalationssteroiddosen. Som enskilt preparat finns tiotropium (Spiriva Respimat). Fler preparat har även tillkommit i form av trippel-behandling med glykopyrronium som antikolinergikum (Enerzair Breezhaler, Trimbow).

Antileukotriener

Montelukast är den enda antileukotrienen som är godkänd i Sverige (22). Den ges peroralt och minskar den bronkiella reaktiviteten för ett flertal stimuli. Systematiska översikter har visat att antileukotriener är sämre än inhalationssteroid som monoterapi vid lindrig och medelsvår astma. Behandling med enbart antileukotriener innebär större risk för exacerbation än behandling med inhalationsteroid.

Tillägg av långverkande $ß_2$-agonist har jämförts med tillägg av peroral antileukotrien hos patienter som hade bristfällig astmakontroll trots underhållsbehandling med inhalationssteroider. Risken för exacerbationer som kräver systemisk glukokortikoidbehandling var signifikant lägre hos de som behandlades med inhalationssteroid + antileukotrien (22, 26). Patienter som i stället fick tillägg av långverkande $ß_2$-agonist hade en större förbättring av lungfunktionsymtom och, i viss mån, livskvalitet.

Antileukotrien kan användas som tilläggsbehandling vid astma steg 3–4 (se behandlingstrappa).

Det finns ingen känd faktor som förutsäger terapisvaret vid behandling med montelukast, varför behandlingen bör utvärderas förslagsvis efter 1–2 månader.

Övrig behandling

Biologiska läkemedel

Omalizumab är en anti-IgE-antikropp som används som tilläggsbehandling vid svår allergisk astma. Anti-IL5-preparaten mepolizumab, benralizumab och reslizumab kan användas som tilläggsbehandling vid svår eosinofil astma. Det finns också en IL-4R-hämmare, dupilumab, samt en blockerare av TSLP, tezepelumab, för behandling av svår astma. Dessa behandlingar ska skötas på specialistklinik efter strukturerad astmagenomgång.

Makrolidantibiotika

Makrolidantibiotika har en både antibakteriell och antiinflammatorisk effekt (22). En Cochrane-studie omfattande 24 studier med sammanlagt 1 973 deltagare som behandlades med makrolid eller placebo i minst 4 veckor, visade att makrolid-behandling möjligen gav en måttlig minskning av sjukhuskrävande exacerbationer samt symtom (27). Författarna drar dock slutsatsen att evidensen är väldigt låg.

Hos vissa patienter med svår astma kan långtidsbehandling med makrolid-antibiotikum bli aktuell (22). Behandlingen kan leda till färre exacerbationer, men också till biverkningar och antibiotikaresistens. I dagsläget har inget makrolid-antibiotikum indikation för astma i Sverige, och det som oftast används är azitromycin.

Glukokortikoider för systemiskt bruk

Perorala glukokortikoider kan ges som kort kur vid försämring, men långvarig behandling bör undvikas på grund av biverkningsrisken. I de fall som peroral steroidbehandling krävs för astmakontroll, ska så låg dos som möjligt eftersträvas och regelbundet följas upp och omprövas. Behandling med biologiska läkemedel bör övervägas (22). I dessa fall bör man ha i åtanke risken för komplikationer i form av bland annat sekundär osteoporos med ökad frakturrisk.

Det saknas underlag för att avgöra om någon peroral glukokortikoid är att föredra framför en annan. Störst behandlingstradition föreligger för prednisolon.

Behandling av akut astmaattack inom öppenvården

Lindrig astmaattack

Vid en lindrig attack bör patienten ta sin snabbverkande β_2-agonist för inhalation i upprepade doser och, om besvären inte viker, dessutom öka dosen av inhalerad glukokortikoid fyra gånger (2–4 doseringstillfällen per dygn) (22). Patienter som enbart använder inhalerad glukokortikoid i fast kombination med snabbverkande β_2-agonist (FABA), vilket idag innebär formoterol, kan vid försämring beroende på läkemedel ta 8–12 inhalationer per dygn, under en begränsad tid (cirka 1–2 veckor). De patienter som använder fler än 8 inhalationer per dygn bör rekommenderas att söka vård.

Måttlig–svår astmaattack

1.	Ge syrgas till en påverkad patient, 5–6 L/min på mask för att uppnå en saturation > 90%.
2.	Inhalation av luftrörsvidgare i högdos. **I första hand via spacer:** salbutamol 0,1 mg/dos, 10–15 doser, eventuellt i kombination med ipratropium 20 µg/dos, 4 doser. **I andra hand via nebulisator:** salbutamol 5–10 mg, eventuellt i kombination med ipratropium 0,5 mg. Upprepa given inhalation var 20:e minut vid otillräcklig förbättring.
3.	Tablett betametason 0,5 mg, 10 tabletter, eller tablett prednisolon 5 mg, 10 tabletter som engångsdos. Detta följs av tablett betametason 0,5 mg, 5 tabletter dagligen i 5 dagar eller tablett prednisolon 5 mg, 5 tabletter dagligen i 5 dagar. Vid måttlig attack, i synnerhet när behandlas i hemmet, kan laddningsdosen med 10 tabletter utelämnas. Gravida bör behandlas med prednisolon då det har en begränsad placentaövergång och därför föredras framför andra kortikosteroider.

4.	Vid svårt anfall med saturation < 90 % trots syrgas, eller där patient ej orkar inhalera, ges injektion terbutalin, 0,25–0,5 mg subkutant eller långsamt iv spätt till 10 mL i NaCl.
5.	**Om patienten inte förbättras trots ovanstående akutbehandling, ordna med transport till sjukhus.** Patienten bör ha ett par grova intravenösa infarter, kontinuerlig syrgasbehandling och övervakning under transport.

Levnadsvanor vid astma

Hos patienter som röker är rökstopp en viktig åtgärd för att förhindra försämring av astman (28). Viktnedgång hos patienter med fetma kan ha en positiv effekt på symtomatologin.

Personer med lindring, måttlig eller svår astma bör rekommenderas aerob fysisk aktivitet eller aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att minska astmasymtom, förbättra astmakontroll och livskvalitet samt öka kondition (29), se Fysisk aktivitet.

Den träning som har utvärderats i studier är främst simträning, bollspel, cykelträning, gångträning samt vattengymnastik.

Ansträngningsutlöst luftrörssammandragning kan förebyggas med korrekt uppvärmning, värme- och fuktväxlande andningsmask och/eller läkemedel (med kortverkande $ß_2$-agonist om patienten står på underhållsbehandling med inhalationssteroid, eller med kombinationen $ß_2$-agonist + inhalationssteroid) (22). Om kombination inhalationssteroid + formoterol tas vid behov eller förebyggande innan träning så måste godkända maxdoser beaktas. För idrottare med astma som tränar ofta kan det vara lämpligt med inhalationssteroid som inflammationsdämpande och kortverkande $ß_2$-agonist som förebyggande eller vid behov. En strukturerad uppvärmning före ansträngning kan ofta förhindra ansträngningsutlösta besvär, exempelvis kan man göra 10–12 submaximala intervall med varaktighet på cirka 15–30 sekunder, omväxlande med vila i 60–90 sekunder. Dessa intervall är ofta tillräckliga för att provocera fram tolerans men otillräckliga för att utlösa en varaktig bronkobstruktion. Ytterligare några minuter med joggning kan därefter avsluta uppvärmningspasset. Symtomen kan minskas ytterligare genom att man andas så mycket som möjligt genom näsan. Med en sådan uppvärmning kan ansträngningsutlöst bronkobstruktion under de närmaste 2–3 timmarna ofta förhindras, och till och med vara mer effektiv än bronkvidgande läkemedel. Stora temperaturomslag vid kall väderlek bör undvikas, liksom idrottande vid mycket låga temperaturer.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Levnadsvanor

Farmakologisk behandling ger marginella tillskott till KOL-patientens hälsa. Rökstopp är den enskilt viktigaste faktorn för bättre hälsa och prognos. Fysisk aktivitet förbättrar livskvaliteten och ökar den funktionella kapaciteten. Personer med lågt BMI (< 22) bör rekommenderas extra näringsintag för att öka den perifera muskelstyrkan.

Alla patienter med KOL bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet. Innan träningen påbörjas ska kontroll av puls, blodtryck och syremättnad i vila genomföras. Vid viloblodtryck > 180/110 mm Hg måste detta korrigeras innan träningsstart. Patienter med hemsyrgas bör träna med oxygen. Om syrgasmättnaden sjunker till < 88 % bör intensiteten i träningen sänkas eller träningen kan ske i intervallform. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid KOL, se Fyss.se.

Läkemedelsbehandling

I första hand rekommenderas pulverinhalatorer eller soft mist inhalatorer, Respimat. Sprayinhalatorer kräver dosavtryckning samtidigt som inandning vilket kan försvåra korrekt inhalationsteknik. För patienter som inte har tillräcklig inspiratorisk kraft för en pulverinhalator, eller av andra skäl inte kan hantera en pulverinhalator rekommenderas en sprayinhalator med tillhörande spacer.

Det är viktigt att försäkra sig om att patienten kan hantera sin inhalator korrekt, och det kan därför finnas skäl till att förskriva en annan inhalator är de som rekommenderas i denna lista. Inhalationstekniken bör kontrolleras. Se information kring hantering i respektive preparats bipacksedel på Fass.se eller på Medicininstruktioner.se.

Bland inhalationsprodukter bör kombinationspreparat väljas före produkter med enskilda substanser för att förbättra följsamheten.

Sprayinhalatorer, med undantag för soft mist-inhalatorer (Respimat), innehåller hydrofluorokarboner som drivgas och har stor negativ klimatpåverkan. Förbrukade inhalatorer ska återlämnas till apotek.

Läkemedelsbehandling – rekommendation
Behandlingsval utgår från klassificering enligt GOLD A, B och E samt symtom-skattning. Behandlingstrappan används framför allt vid nyinsättning, men också vid uppföljning för att antingen öka behandlingen vid otillfredsställande sjukdomskontroll eller ändra behandlingen vid exempelvis biverkningar.

Klassificering enligt GOLD A, B och E

GOLD-klass	Definition	Steg i behandlingstrappan
A	0–1 ej sjukhusvårdade exacerbationer per år, samt CAT[1] < 10 eller mMRC[2] < 2	1 och 2
B	0–1 ej sjukhusvårdade exacerbationer per år, samt CAT[1] ≥ 10 eller mMRC[2] ≥ 2	1 och 3
E	Minst 2 exacerbationer som behandlats i öppenvård eller minst 1 på sjukhus under det senaste året	1 och 4

[1] CAT = COPD Assessment Test, Catestonline.se.

[2] mMRC = Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, se KOL – MRC-skalan, Region Uppsala.se (pdf).

Behandlingstrappa

Steg	Behandling	Eventuell tilläggsbehandling
1	Rökstopp, vaccination[1], fysisk aktivitet, nutrition. Bedöm och behandla kardiovaskulära riskfaktorer. Kontroll av inhalationsteknik. Snabbverkande β_2-agonist[2] vid behov.	-
2	Långverkande antikolinergikum eller långverkande β_2-agonist	-
3	Långverkande antikolinergikum och långverkande β_2-agonist	-
4	Långverkande antikolinergikum och långverkande β_2-agonist	Inhalationssteroid vid upprepade exacerbationer, se vidare i tabell Faktorer att beakta inför eventuell behandling med inhalationssteroid. Roflumilast kan prövas hos de med FEV_1 < 50 % och kronisk bronkit och upprepade exacerbationer trots behandling med långverkande antikolinergikum och långverkande β_2-agonist.
5	På specifika indikationer: • Hemsyrgas. • Hem-NIV (non-invasiv ventilation). • Makrolidantibiotika.	

[1] Årlig vaccination mot säsongsinfluensa samt vaccin mot pneumokocker (en dos polysackaridvaccin, PPV 23).

[2] Snabbverkande β_2-agonist är salbutamol eller terbutalin.

Faktorer att beakta inför eventuell behandling med inhalationssteroid

Talar starkt för inhalationssteroid	Inhalationssteroid kan övervägas	Kan tala emot inhalationssteroid
Exacerbation som lett till sjukhusvård	1 KOL-exacerbation per år som ej krävt sjukhusvård	Blodeosinofiler < 0,1 x 10^9/L
> 2 KOL-exacerbationer per år	-	Upprepade pneumonier
Blodeosinofiler ≥ 0,3 x 10^9/L	-	Anamnes på mykobakterieinfektion eller andra svårbehandlade lunginfektioner
Tidigare eller nuvarande astma	-	-

Kombinationspreparat

Långverkande $ß_2$-agonist + antikolinergikum
PULVER

Substans	Produktnamn
indakaterol + glykopyrronium	Ultibro Breezhaler
vilanterol + umeklidinium	Anoro Ellipta

Alternativen ovan är likvärdiga.

SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
oladaterol + tiotropium	-	Spiolto Respimat
formoterol + glykopyrronium		Bevespi Aerosphere

Inhalationssteroid + långverkande $ß_2$-agonist
PULVER

Substans	Produktnamn
budesonid + formoterol	DuoResp Spiromax
beklometason + formoterol	Innovair Nexthaler
flutikasonfuroat + vilanterol	Relvar Ellipta

Alternativen ovan är likvärdiga.

SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
beklometason + formoterol		Innovair

Inhalationssteroid + långverkande ß$_2$-agonist + antikolinergikum
PULVER

Substans	Produktnamn
flutikason + vilanterol + umeklidinium	Trelegy Ellipta
beklometason + formoterol + glykopyrronium	Trimbow Nexthaler

SPRAY

Substans	**Varning**	**Produktnamn**
beklometason + formoterol + glykopyrronium		Trimbow
budesonid + formoterol + glykopyrronium		Trixeo Aerosphere

Enskilda preparat
Kortverkande selektiva ß$_2$-agonister
PULVER

Substans	Produktnamn
salbutamol	Buventol Easyhaler, Ventilastin Novolizer
terbutalin	Bricanyl Turbuhaler

Alternativen ovan är likvärdiga.

SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
salbutamol		Ventoline Evohaler

Kortverkande antikolinergikum
SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
ipratropium		generika, t ex Atrovent

Långverkande antikolinergikum
PULVER

Substans	Produktnamn
umeklidinium	Incruse Ellipta

SPRAY

Substans	Produktnamn
tiotropium	Spiriva Respimat

Långverkande selektiva ß$_2$-agonister
PULVER

Substans	Produktnamn
Indakaterol	Onbrez Breezhaler

SPRAY

Substans	Produktnamn
olodaterol	Striverdi Respimat

Glukokortikoider
Notera att glukokortikoider kan öka risken för bakteriella luftvägsinfektioner vid långtidsbehandling.

PULVER

Substans	Produktnamn
budesonid	Giona Easyhaler, Novopulmon Novolizer, Pulmicort Turbuhaler

SPRAY

Substans	Varning	Produktnamn
flutikason		Flutide Evohaler och generika

Övriga läkemedel

Substans	Produktnamn
roflumilast	generika, t ex Daxas

Sprayinhalator med spacer för särskilda patientgrupper
För patienter som inte har tillräcklig inspiratorisk kraft för en pulverinhalator, eller av andra skäl inte kan hantera en pulverinhalator rekommenderas en sprayinhalator med tillhörande spacer. Nebulisator med tillhörande lösning rekommenderas ej längre i första hand eftersom behandling med spacer är lika effektiv. Det finns flera fabrikat av spacer som kan förskrivas som hjälpmedel, till

exempel Optichamber diamond, Vortex, Aerochamber och L'espace, vilka passar så gott som alla sprayer.

Äldre patienter
Bland patienter i hög ålder är det av särskild vikt att kontrollera inhalationsteknik. Överväg alternativa administrationsformer, främst spray med spacer. Behandling bör fortsätta även in i sen palliativ fas. Överväg sänkt dos inhalationssteroid vid upprepade pneumonier. Vid hjärtkomorbiditet bör man hålla dosen av $ß_2$-agonister så låg som möjligt.

Läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Behandling av akut exacerbation av KOL inom öppenvården

I första hand rekommenderas spray med spacer. 4–10 puffar salbutamol 0,1 mg/dos och/eller ipratropium 20 µg/dos ges var 20:e minut under sammanlagt 1 timme.

I andra hand ges salbutamol 2,5–5 mg och/eller ipratropium 0,5 mg via nebulisator. Vid behov kan behandlingen upprepas efter 30–45 minuter.

Prednisolon 25–30 mg/dag eller betametason 3 mg/dag ges peroralt i 5 dagar. Behandling med kortikosteroider behövs dock inte vid lindriga exacerbationer.

De patienter som har nytta av antibiotikabehandling är de med missfärgade upphostningar tillsammans med ökad sputumvolym och/eller ökad dyspné samt vid exacerbation som kräver andningsstöd, eller vid förhöjt CRP. Sputumodling vid insättande av antibiotikabehandling är av värde för att möjliggöra riktad antibiotikaterapi och därmed minska risken för selektion av resistenta bakteriestammar. I första hand rekommenderas amoxicillin 750 mg 1 x 3 eller doxycyklin 100 mg 2 x 1 dag 1–3, därefter 100 mg 1 x 1. I andra hand ges trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg 1 x 2 eller amoxicillin/klavulansyra 875/125 mg 1 x 3. Behandlingstiden för samtliga preparat är 5–7 dagar. Vid fortsatt purulenta upphostningar 3–5 dagar efter insatt antibiotikabehandling bör sputumodling alltid utföras, och byte till annat antibiotikum övervägas. Observera att amoxicillin och trimetoprim/sulfametoxazol kan behöva dosjusteras vid nedsatt njurfunktion, se Fass.se.

Om patienten trots ovanstående försämras är behandling på sjukhus indicerat.

Levnadsvanor vid KOL

Farmakologisk behandling ger marginella tillskott till KOL-patientens hälsa (30). Rökstopp är den enskilt viktigaste faktorn för bättre hälsa och prognos (31). Fysisk träning är en av hörnstenarna i behandlingen och bör rekommenderas alla patienter med KOL. Personer med stabil KOL (alla grader) bör rekommenderas fysisk aktivitet och träning såsom för övriga befolkningen (31). Detta omfattar aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att förbättra livskvalitet, öka funktionell kapacitet och öka konditionen (32). De bör även rekommenderas muskelstärkande fysisk

aktivitet för att minska andnöd, öka funktionell kapacitet och öka muskelstyrkan. Personer med KOL rekommenderas livslång träning för att minska symtom samt bibehålla en förbättrad dysisk kapacitet och livskvalitet. Innan träningen påbörjas ska kontroll av puls, blodtryck och syremättnad i vila genomföras (31). Vid viloblodtryck > 180/110 mm Hg måste detta korrigeras innan träningsstart.

Undervikt och viktnedgång är ett betydande problem vid KOL och innebär en ökad risk för mortalitet (31). Patienter med ett BMI < 22 kg/m^2 ska inte påbörja träning förrän dietist är konsulterad, eftersom extra energi behövs för att de ska kunna öka sin fysiska kapacitet och muskelmassa. Vid all inhalationsbehandling är det viktigt att regelbundet kontrollera inhalationstekniken.

Den fysisk aktiviteten bör utformas individuellt, och träningen bör initialt vara övervakad (32). Vid sjukhusvård på grund av exacerbation bör fysisk aktivitet påbörjas på en låg intensitet såsom gång i sjukhuskorridor och andra dagliga aktiviteter, så snart det medicinska tillståndet medger det.

Sluten läppandning rekommenderas för att minska andningsfrekvensen och andningsarbetet under fysisk aktivitet (32). Om syrgasmättnad sjunker till < 88 % bör intensiteten i träningen sänkas eller träningen kan ske i intervallform. Även styrketräning och träning av en extremitet i taget kan rekommenderas.

För personer med svår dyspné kan träningen starta med perifer muskelträning, träning av en extremitet i taget eller rörlighetsträning - träningsformer som endast påverkar centralcirkulationen i liten grad (32).

För att minska risken för fall vid KOL bör balansträning adderas till den rekommenderade träningen. Gånghjälpmedel som rollator kan användas som hjälpmedel vid träning (32).

Läkemedelsbehandling

Behandling av KOL ska styras utifrån aktuell sjukdomssituation och anpassas efter symtomgrad, exacerbationsbenägenhet och spirometrisk lungfunktionsnedsättning. Symtomen värderas med hjälp av en validerad symtomskala, antingen CAT, eller mMRC (31). Det är tillräckligt att använda ett av dessa instrument. CAT rekommenderas i första hand. Se CAT, catestonline.org eller mMRC-skalan, kolwebben.se (pdf).

Patienter som under det senaste året haft två eller fler exacerbationer som behandlats i öppenvård, alternativt minst en sjukhusvårdad exacerbation, anses tillhöra gruppen med ökad risk för kommande exacerbationer.

Effekten av varje enskilt läkemedel bör utvärderas var för sig. Vid osäkerhet om behandlingseffekt bör utsättning prövas. Vid all inhalationsbehandling är det viktigt att regelbundet kontrollera inhalationstekniken, särskilt hos äldre.

Pulverinhalatorer, soft mist inhalatorer och sprayinhalatorer

Läkemedelskommittén rekommenderar pulverinhalatorer eller soft mist inhalatorer (Respimat) i första hand. För sprayinhalatorer behöver dosavtryckning ske samtidigt som inandning vilket är en faktor som kan försvåra korrekt inhalationsteknik. För patienter som har en begränsad inspiratorisk kapacitet finns en risk för att pulverinhalatorns dos ej lossar från själva inhalatorn. Om patienten har tillräcklig inspiratorisk kraft för att ha en pulverinhalator kan till exempel kontrolleras med Turbuhalers röda träningsvissla. Denna kan beställas från tillverkaren av Turbuhaler. För patienter som inte har tillräcklig inspiratorisk kraft för en pulverinhalator, eller av andra skäl inte kan hantera en pulverinhalator rekommenderas en sprayinhalator med tillhörande spacer. Nebulisator med tillhörande lösning rekommenderas ej längre i första hand eftersom behandling med spacer är lika effektiv (22). Det finns flera fabrikat av spacer som kan förskrivas som hjälpmedel, till exempel Optichamber diamond, Vortex, Aerochamber och L'espace, vilka passar så gott som alla sprayer.

För diskussion om klimatpåverkan av sprayinhalatorer, se Astma.

Medicinering vid behov

Många KOL-patienter har ett inslag av reversibel luftvägsobstruktion som svarar på behandling med bronkdilaterare (31). Även patienter med liten uppmätt reversibilitet i form av FEV_1-ökning efter inhalation kan känna akut symtomlindring, sannolikt beroende på sänkt andningsmedelläge, och bör om så är fallet ha tillgång till en bronkdilaterare för akut bruk. Kortverkande $ß_2$-agonist har snabbare tillslagseffekt än ipratropium, och det senare bör inte användas vid samtidig behandling med långverkande antikolinerga substanser. Formoterol kan vara ett alternativ till kortverkande $ß_2$-agonister.

Av de kortverkande $ß_2$-agonisterna ligger de två salbutamolinnehållande pulverinhalatorerna Buventol Easyhaler och Ventilastin Novolizer samt den terbutalininnehållande pulverinhalatorn Bricanyl Turbuhaler lägre i pris jämfört med pulverinhalatorn Ventoline Diskus (salbutamol). Buventol Easyhaler och Bricanyl Turbuhaler finns i två styrkor, medan övriga enbart finns i en styrka. Beträffande sprayinhalatorer har Ventoline Evohaler störst sortimentsbredd för inhalatorsystemet. Endast ett kortverkande antikolinergikum är tillgängligt, ipratropium. Denna finns i sprayform.

Det är dock av största vikt att patienten kan använda inhalatorn på ett ändamålsenligt sätt, varför patientpreferens kan medföra val av en annan produkt.

Regelbunden behandling

Bronkdilaterare

Långverkande beta-2-agonister

I Sverige finns fyra substanser för inhalation, formoterol (Oxis samt Formatris), salmeterol (Serevent), indakaterol (Onbrez Breezhaler) och olodaterol (Striverdi Respimat). Dessa har gynnsam effekt på lungfunktion och symtom (31, 33). Salmeterol och formoterol doseras två gånger dagligen, medan indakaterol och olodaterol har längre effektduration och doseras en gång per dag. Vilanterol är en långverkande $ß_2$-agonist med 24 timmars duration som inte finns tillgänglig som monoterapi utan endast i fasta kombinationer med långverkande antikolinergika eller inhalationssteroid.

Salmeterol och formoterol är likvärdiga vid direkt jämförelse, med skillnaden att formoterol har visat snabbare tillslag med bättre inspiratorisk kapacitet under första timmen efter inhalation (34). En Cochranerapport innefattande 26 randomiserade kontrollerade studier av totalt nästan 15 000 KOL-patienter har studerat dessa två långverkande β_2-agonister och rapporterat signifikant förbättrad livskvalitet och minskad risk för exacerbationer (35). Indakaterol har visat signifikant ökad sannolikhet för kliniskt relevant ökning av TDI (transition dyspnea index) jämfört med placebo (19). I en Cochranerapport från 2015 av tio studier med totalt drygt 8 500 patienter, gällande undersökningar avseende indakaterol och placebo, fann man signifikant minskad dyspné (mätt med TDI) och förbättrad livskvalitet (SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire), medan eventuell effekt på exacerbationer är otillräckligt undersökt (36). Olodaterol har undersökts i två separata studier med drygt 900 patienter vardera med KOL stadium II–IV, med fynd av signifikant bättre livskvalitet (SGRQ) än placebo (37), medan effekten på exacerbationer inte är undersökt.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) har behandling med $ß_2$-agonist med 24 timmars duration som tillägg till behandling med långverkande antikolinergika högre prioritet (prioritet 3) jämfört med $ß_2$-agonist med 12 timmars duration (prioritet 6) (38). Endast en sprayinhalator är tillgänglig, Striverdi Respimat.

Långverkande antikolinergika

Fyra långverkande antikolinergika är tillgängliga, tiotropium (Spiriva, Braltus), aklidinium (Eklira), glykopyrronium (Seebri) och umeklidinium (Incruse). Glykopyrronium, tiotropium och umeklidinium doseras en gång dagligen och aklidinium två gånger per dag. Tiotropium finns tillgängligt både som pulver-inhalatorer och spray och de övriga substanserna endast som pulverinhalator. Tiotropium har effekt på lungfunktion, symtom, livskvalitet, fysisk prestationsförmåga och förebygger exacerbationer (39). Effekten av aklidinium, umeklidinium och glykopyrronium beträffande symtom och livskvalitet tycks vara jämförbar med

effekten av tiotropium (40, 41). Bland olika inhalatorsystem finns god erfarenhet av Incruse Ellipta, varför denna rekommenderas. Spiriva Respimat är sprayalternativet.

Jämförelse mellan långverkande antikolinergika och beta-2-agonister

I den så kallade POET-studien jämfördes tiotropium med salmeterol hos drygt 7 000 patienter med KOL stadium II–IV, och fann att tiotropium hade klart bättre exacerbationsförebyggande effekt (42). I studien INVIGORATE med över 3 000 patienter hade tiotropium även bättre effekt än indakaterol på exacerbationer (43). Omvänt har en annan studie där knappt 1 600 patienter randomiserades till indakaterol eller tiotropium under 12 veckor visat något bättre effekt av indakaterol på dyspné och livskvalitet (44). En metaanalys från 2017 inkluderade sexton studier med nästan 23 000 patienter som jämförde långverkande antikolinergika med långverkande β_2-agonist med dosering både en och två gånger per dag. Här fann man ingen skillnad i dyspné (TDI) eller livskvalitet (SGRQ) men färre exacerbationer efter användande av långverkande antikolinergikum (45).

Sammanfattningsvis har långverkande antikolinergika klart bättre exacerbations-förebyggande effekt än långverkande β_2-agonister, medan nyare långverkande β_2-agonister (indakaterol, olodaterol och vilanterol) har en något bättre effekt än långverkande antikolinergika på dyspné och hälsorelaterad livskvalitet (31).

Kombinationer av långverkande antikolinergika och beta-2-agonister

Fem produkter innehållande fasta kombinationer av ett långverkande antikolinergikum och en långverkande $ß_2$-agonist är tillgängliga på marknaden för indikationen KOL; umeklidinium + vilanterol (Anoro Ellipta), aklidinium + formoterol (Duaklir Genuari), glykopyrronium + indakaterol (Ultibro Breezhaler), tiotropium + olodaterol (Spiolto Respimat), och glykopyrronium + formoterol (Bevespi Aerosphere).

Långverkande antikolinergika och $ß_2$-agonister verkar synergiskt genom olika verkningsmekanismer, som vid addering potentiellt kan leda till lägre totaldoser och mindre risk för biverkningar (31). Det föreligger numera god dokumentation för de flesta kombinationer på lungfunktion, dyspné, hälsorelaterad livskvalitet och exacerbationsfrekvens jämfört med både ingående monokomponenter och med placebo.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) har behandling med $ß_2$-agonist med 24 timmars duration som tillägg till behandling med långverkande antikolinergika högre prioritet (prioritet 3) jämfört med $ß_2$-agonist med 12 timmars duration (prioritet 6) (38).

Bland olika kombinationsprodukter innehållande $ß_2$-agonist med 24 timmars duration samt ett långverkande antikolinergikum finns indakaterol + glykopyrronium (Ultibro) och vilanterol + umeklidinium (Anoro Ellipta) med samma pris. Oladaterol +

tiotropium (Spiolto Respimat) och formoterol + glykopyrronium (Bevespi Aerosphere) i sprayform tas med på listan som alternativ när spray behövs.

Steroider

Inhalationssteroider och kombinationsbehandling (inhalationssteroid + långverkande beta-2-agonist)

Inhalationssteroider har viss förebyggande effekt på exacerbationer jämfört med placebo. Effekten är dock sämre än kombinationen inhalationssteroid + långverkande $ß_2$-agonist, och det finns ingen indikation för behandling med enbart inhalationssteroid vid KOL (31). Kombinationsbehandling hos patienter med måttlig–svår KOL med exacerbationer leder till minskning av antalet exacerbationer och förbättrad lungfunktion, men leder inte till reduktion av dödligheten. Effekten av fasta kombinationer av inhalationssteroid + långverkande $ß_2$-agonist är större än behandling med läkemedlen i separata inhalatorer. Inhalationssteroider kan öka risken för pneumoni vid långtidsbehandling. Studier av kombinationen långverkande antikolinergikum och inhalationssteroid har inte genomförts.

Tillägg av inhalationssteroid, till en pågående behandling med långverkande bronkdilaterare, kan övervägas redan vid den första måttliga exacerbationen av KOL (31). Effekten är dock störst för patienter med frekventa exacerbationer av KOL, det vill säga ≥ 2 måttliga exacerbationer eller 1 svår exacerbation under året innan. Den tycks också vara mer effektiv hos patienter med exacerbationer och blodeosinofiler ≥ 0,3 x 10^9/L. Omvänt finns det indikationer på att patienter med låga blodeosinofiler, < 0,1 x 10^9/L, har en liten eller ingen nytta av sådan behandling. Detta under förutsättning av patienterna inte har exacerbationer, och frekventa symtom, eller samtidig astma, som kan medföra att behandling med inhalationssteroid bör övervägas. Patienter med KOL kan samtidigt också ha en ökad risk för lunginflammation, som följd av behandlingen med inhalationssteroid. Risken kan vara större hos patienter med upprepade lunginflammationer i sjukhistorien eller med en känd infektion med mykobakterier.

Inhalationssteroider och långverkande $ß_2$-agonister finns som separata produkter och som fasta kombinationer. Beträffande inhalationssteroider har Giona Easyhaler, Novopulmon Novolizer och Pulmicort Turbuhaler lägre pris jämfört med övriga pulverinhalatorer. Giona Easyhaler och Pulmicort Turbuhaler finns i tre styrkor och Novopulmon Novolizer i två. Det är dock av största vikt att patienten kan använda inhalatorn på ett ändamålsenligt sätt, varför patientpreferens kan medföra val av en annan produkt. Bland sprayinhalatorer har Flutide Evohaler störst sortimentsbredd beträffande inhalatorsystemet. Som fasta kombinationer av glukokortikoid och långverkande $ß_2$-agonister i pulverform finns en rad olika produkter, där Salmeterol/ Fluticasone Neutec och Salmex (flutikasonpropionat + salmeterol) är billigast. Dessa senare produkter tas dock inte upp på listan eftersom flutikasonpropionat har ett starkare samband med risk för pneumoni än andra kortikosteroider (46, 47). På listan rekommenderas Relvar ellipta (flutikasonfuroat + vilanterol) eftersom doseringen är en gång dagligen, samt DuoResp spiromax (budesonid + formoterol) och Innovair

Nexthaler (belkometason + formoterol) på grund av prisbilden. Som spray finns Symbicort (budesonid + formoterol) och Innovair (beklometason + formoterol), där Innovair är billigare.

Kombinationer av långverkande antikolinergika, beta-2-agonister och steroider

Studier har visat att kombinationsbehandling med inhalationssteroid + långverkande $ß_2$-agonist + antikolinergikum kan medföra bättre symtomkontroll och lungfunktion liksom minska risken för exacerbationer jämfört med enbart långverkande $ß_2$-agonist + antikolinergikum (31). Effekterna förefaller tydligast hos patienter med frekventa och/eller svåra exacerbationer.

Det saknas behandlingsstudier av trippelbehandling där mortalitet har varit primärt effektmått. Några studier som jämförde trippelbehandling med andra alternativ har rapporterat en ökad dödlighet i behandlingsarmar där inhalationssteroid sattes ut innan randomisering (48, 49). Tolkningen att inhalationssteroid därmed skulle ge reducerad mortalitet just vid KOL har ifrågasatts eftersom patienter med samtidig astma inkluderades och försämrades när inhalationssteroid sattes ut (31, 50). Följden blev en mycket snabb mortalitetsökning med start redan under de första veckorna efter randomisering och utsättning av inhalationssteroid, och fortsättningsvis endast behandling med långverkande $ß_2$-agonist + antikolinergikum. Denna mortalitets-ökning var mycket uttalad under den första behandlingstiden, för att under den senare behandlingsperioden i stort sett upphöra. Detta mönster har väckt många frågor, eftersom det inte är det förväntade för KOL, liksom för många andra kroniska sjukdomar, där skillnader i mortalitet mellan olika terapier vanligen utvecklas gradvis under längre tid och kräver årslångt studieupplägg för att kunna bekräftas. Stora mortalitetsskillnader inom ett fåtal veckor efter utsättning av inhalationssteroid, som sedan upphör inom 3 månader, indikerar att en del av den exacerbationsbenägna populationen försämrades dramatiskt. En fråga som också har diskuterats är urvalet av patienter, där personer med astmainslag i vissa studier inte exkluderades, vilket skulle kunna ha bidragit till den snabba ökningen av dödsfall utan inhalationssteroid.

Tre fasta trippelkombinationer är idag tillgängliga på marknaden, Trimbow (beklometason + formoterol + glykopyrronium), Trixeo Aerosphere (budesonid + formoterol + glykopyrrolat) och Trelegy Ellipta (flutikason + vilanterol + umeklidinium). Trixeo Aerosphere är tillgänglig som spray, Trelegy Ellipta som pulver, och Trimbow både som spray och pulver (Trimbow Nexthaler). De skiljer sig inte åt prismässigt.

Roflumilast

Roflumilast (Daxas och generika) förebygger exacerbationer hos patienter som har kronisk produktiv hosta och frekventa exacerbationer (31). I placebokontrollerade studier har roflumilast visats ha en exacerbationsreducerande effekt som tillägg till långverkande bronkdilaterare och kombinationen av inhalationssteroid och långverkande $ß_2$-agonist. Roflumilast ger en liten effekt på lungfunktionen (FEV_1). Roflumilast rekommenderas som tillägg till inhalationssteroider och långverkande $ß_2$-

agonister/långverkande antikolinergika till patienter med upprepade exacerbationer (≥ 2 per år), FEV_1 < 50 % av förväntat normalvärde och ökad slemproduktion (kronisk bronkit).

Makrolidantibiotika

Långtidsbehandling med makrolidantibiotika i låg dos (azitromycin 250 mg dagligen eller 500 mg tre dagar per vecka) har en exacerbationsförebyggande effekt för utvalda patienter med svår exacerbationsproblematik och utan pågående rökning (31). Nackdelar med behandlingen är risken för bakteriell resistensutveckling, arytmi orsakad av lång QT-tid och hörselnedsättning. Patienten ska stå på en optimerad inhalationsbehandling och ska eventuellt ha gjort ett behandlingsförsök med PDE-4-hämmare. Behandlingen kan lämpligen föregås av kartläggning med HRCT och sputumodling, för att identifiera bronkiektasier respektive mykobakterier eller annan bakteriell infektion. EKG (framför allt avseende QT-förlängning) och hörseltest kontrolleras före behandlingsstart samt regelbundet under behandlingen. Utvärdering bör ske efter 6 och 12 månader avseende exacerbationskontroll och biverkningar.

Perorala steroider

Det finns inga kontrollerade studier av långtidsbehandling med perorala steroider vid KOL (31). På grund av detta och biverkningsprofilen rekommenderas inte perorala steroider som underhållsbehandling.

Teofyllin

Underhållsbehandling med teofyllin vid KOL har länge använts i klinisk praxis men modern dokumentation saknas (31). Teofyllinpreparat har smal terapeutisk bredd och viktiga läkemedelsinteraktioner förekommer. Biverkningar är vanligt och ofta dosberoende. Teofyllin bör inte användas vid underhållsbehandling av KOL.

Acetylcystein

Acetylcystein (oralt eller som inhalation) rekommenderas inte som slemlösande behandling vid KOL. Det finns inga tillförlitliga data som stöder att behandling med oralt N-acetylcystein påverkar de fysikaliska egenskaperna hos luftvägssekretet (31).

Akut exacerbation av KOL

En akut exacerbation av KOL är en försämring i habitualtillståndet, med ökad dyspné, mukopurulenta eller purulenta upphostningar samt ökad mängd slem (31). Påverkan på andningsfunktionen kan variera från obetydlig till livshotande andningssvikt.

Exacerbationer av KOL beror inte sällan på bakteriella infektioner (31). Andelen exacerbationer som beror på bakteriella infektioner brukar skattas till ungefär hälften. Även virusinfektioner följs inte sällan av sekundär bakteriell infektion. Rhinovirus är vanligaste virusagens. Vanliga bakteriella agens är Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis och Pseudomonas aeruginosa.

Viktiga differentialdiagnoser är pneumothorax, lungemboli, hjärtsvikt, pneumoni och bristande följsamhet eller suboptimal medicinering.

Behandling av akut exacerbation av KOL inom öppenvården

I första hand rekommenderas spray med spacer. 4–10 puffar salbutamol 0,1 mg/dos och/eller ipratropium 20 µg/dos ges var 20:e minut under sammanlagt 1 timme. I andra hand ges salbutamol 2,5–5 mg och/eller ipratropium 0,5 mg via nebulisator (31). Vid behov kan behandlingen upprepas efter 30–45 minuter.

Prednisolon 25–30 mg/dag eller betametason 3 mg/dag ges peroralt i 5 dagar (31). Behandling med kortikosteroider behövs dock inte vid lindriga exacerbationer. Parenteral behandling har ingen visad fördel och rekommenderas endast för patienter som inte kan svälja.

De patienter som har nytta av antibiotikabehandling är de med missfärgade upphostningar tillsammans med ökad sputumvolym och/eller ökad dyspné samt vid exacerbation som kräver andningsstöd (31, 51) eller vid förhöjt CRP (52-54). Sputumodling vid insättande av antibiotikabehandling är av värde för att möjliggöra riktad antibiotikaterapi och därmed minska risken för selektion av resistenta bakteriestammar. I första hand rekommenderas amoxicillin 750 mg 1 × 3 eller doxycyklin 100 mg 2 x 1 dag 1–3, därefter 100 mg 1 x 1. I andra hand, till exempel vid allergi eller tidigare fynd av resistenta bakterier, rekommenderas trimetoprim/ sulfametoxazol 160/800 mg 1 x 2 eller amoxicillin/klavulansyra 875/125 mg 1 x 3 (31, 51). Behandlingstiden för samtliga alternativ är 5–7 dagar. Vid fortsatt purulenta upphostningar 3–5 dagar efter insatt antibiotikabehandling bör sputumodling alltid utföras, och byte till annat antibiotikum övervägas. Observera att amoxicillin och trimetoprim/sulfametoxazol kan behöva dosjusteras vid nedsatt njurfunktion, se Fass.se.

Om patienten trots ovanstående försämras är behandling på sjukhus indicerat.

Blod och koagulation

Anemi

Järnbristanemi

Peroral behandling

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
järnglycinsulfat	oral lösning	Niferex	även receptfritt
järnsulfat[1]	tablett	Duroferon	även receptfritt

[1] Observera att järnsulfat (Duroferon) inte subventioneras. Eftersom det är fri prissättning på läkemedel som inte subventioneras kan priserna på Duroferon variera mellan olika apotekskedjor.

Om peroral behandling inte är möjlig

Substans	Indikation	Beredningsform	Produktnamn
järnisomaltosid	vid behov av större mängd järn	injektion	Monofer
järnkarboxymaltos	vid behov av större mängd järn	injektion	Ferinject
järnisomaltosid	dialyspatienter	injektion	Diafer

Dessa produkter är upphandlade inom Region Uppsala och är betydligt billigare vid rekvisition. Järn för intravenöst bruk ska därför rekvireras och ska endast administreras vid vårdenhet där personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands. Någon receptförskrivning bör inte förekomma.

Rutin för intravenös järnbehandling i primärvård, se Läkemedel - Intravenös järnbehandling primärvård, Region Uppsala.se (pdf).

Megaloblastanemi

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
cyanokobalamin	tablett	generika, t ex Betolvex	-
folsyra	tablett	generika, t ex Folsyra Orifarm/Vitabalans	-
hydroxokobalamin	injektion	Hydroxocobalamin G.L. Pharma	Se råd om användning nedan.

Rekommendation gällande peroral och parenteral behandling med B_{12}

Detta gäller:

- Peroral behandling med vitamin B_{12} ges i de flesta fall.
- Vid svåra symtom eller vid terapisvikt med peroral behandling kan parenteral behandling vara aktuell.
- Underhållsbehandling med vitamin B_{12} ges i första hand peroralt.
- Parenteral underhållsbehandling av vitamin B_{12} är endast indicerad vid otillfredsställande klinisk effekt av peroral behandling. Det kan gälla patienter med resttillstånd efter stora tarmresektioner eller vid Crohns sjukdom omfattande större partier av ileum.
- För övriga patienter som i dagsläget står på vitamin B_{12} i injektionsform rekommenderas övergång till tablettbehandling. Uppföljning av insatt peroral behandling bör göras efter sex månader med Hb, MCV, järnstatus, B_{12}, S-Homocystein och P-Folat. Eventuellt kan ny labkontroll göras ytterligare 12 månader senare. Förutsatt att uppföljande labstatus är utan anmärkning, behövs därefter inga ytterligare regelbundna kontroller.

- När ordinerande läkare bedömer att det finns ett medicinskt behov av att parenteralt hydroxokobalamin ska ges, ska det som regel rekvireras, det vill säga inte förskrivas på recept. Till patienter som egenadministrerar hydroxokobalamin skrivs recept.

Behandling vid järnbristanemi

Järnbehandling ska i första hand ges peroralt (55). Två perorala järnpreparat är subventionerade, järnglycinsulfat (Niferex orala droppar) och järnmaltol (Feraccru). Feraccru subventioneras dock endast till patienter som inte har uppnått tillräcklig effekt av behandling med perorala tvåvärda järnpreparat (det vill säga järnsulfat eller järnglycinsulfat). Feraccru är betydligt dyrare än Niferex orala droppar.

Järnsulfat (Duroferon) samt Niferex kapsel subventioneras inte. Detta betyder att Niferex orala droppar är det enda orala preparatet med tvåvärt järn som för närvarande subventioneras. I praktiken är detta besvärligt att använda då man till en vuxen patient ska starta behandlingen med 35 droppar x 3–6. Eftersom det är fri prissättning på läkemedel som inte subventioneras kan priserna på Duroferon variera mellan olika apotekskedjor.

Om peroral järnbehandling är olämplig är intravenös järnbehandling indicerad. De patientgrupper där intravenös järnbehandling blir aktuell är patienter med nedsatt njurfunktion, som har nedsatt järnabsorption från tarmen, och patienter med inflammatorisk tarmsjukdom som sällan tolererar peroralt järn. Parenteral behandling kan också vara aktuell hos patienter som genomgått överviktskirurgi. Parenteralt kan järn ges som järnsackaros (Venofer), järnkarboxymaltos (Ferinject), järnisomaltosid (Monofer, Diafer), och järndextrankomplex (Cosmofer) med individuell dosering. Cosmoferinfusion måste ske på sjukhus och under 4-6 timmar på grund av biverkningsrisk (56). Ferinject och Monofer kan doseras högre än Venofer med färre sjukvårdsbesök som följd utan att detta behöver göras på sjukhus. Diafer är inte subventionerat och ges i praktiken bara till dialyspatienter. Allvarliga biverkningar är sällsynta, men som vid all intravenös behandling måste beredskap finnas för att handlägga anafylaktoida reaktioner. Det saknas övertygande dokumentation för att Hb skulle stiga snabbare med parenteral än med peroral järntillförsel. Intravenös järnterapi är dyr och kostar cirka 20 gånger mer än per oralt järn.

Intravenösa järnpreparat är upphandlade inom Region Uppsala och är betydligt billigare vid rekvisition. Järn för intravenöst bruk ska därför rekvireras och ska endast administreras vid vårdenhet där personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands. Någon receptförskrivning bör inte förekomma.

Megaloblastanemier – brist på vitamin B_{12} och folat

En etiologisk diagnos bör eftersträvas innan behandling initieras. Vid perniciös anemi kan behandling ske med enbart B_{12}, annars ges ofta både B_{12} och folsyra. Vid rätt behandling normaliseras S-metylmalonat (MMA) och/eller S-homocystein (Hcy). Det

är meningslöst att kontrollera S-B_{12} efter insatt behandling eftersom det hamnar högt över referensgränsen. Däremot kan ett nytt MMA- eller Hcy-prov efter 4 veckor utnyttjas för att säkerställa behandlingseffekten. Har man valt att endast behandla med B_{12} bör S-folat kontrolleras på nytt om S-Hcy inte har bestämts.

I Sverige har vi som regel behandlat B_{12}-brist med tabletter, vilket är den enklaste behandlingsformen. I de flesta andra delar av världen har man av tradition använt injektionsbehandling. Peroral och intramuskulär behandling har visat sig vara likvärdig (57, 58). Tabletterna innehåller 1 mg cyanokobalamin som passivt diffunderar in genom tarmslemhinnan, även utan tillgång till intrinsic factor (IF). För remission ges 2 tabletter 2 gånger/dag i 1 månad och sedan 1 tablett/dag (59). Enligt tradition injektionsbehandlar vi patienter med neurologiska eller psykiska symtom samt vid uttalad megaloblastanemi, för att snabbt fylla på förråden. I dessa fall ges B_{12} i form av hydroxokobalamin 1 mg intramuskulärt eller subkutant var eller varannan vardag i någon vecka och därefter 1 gång var-varannan månad. Vid god följsamhet bör övergång till tablettbehandling övervägas. Då nyare studier har visat att både högt och lågt S-folat kan vara associerade med olika cancerformer, samt att en lägre folsyrados än vi traditionellt behandlat med räcker för att normalisera S-folatnivåerna, är rekommendationen att för remissionsbehandling av folatbrist ge folsyratabletter 5 mg 1 gång/dag i 1–2 veckor och därefter 1 mg 1 gång/dag (59-61).

Det finns ingen väsentlig prisskillnad mellan olika folsyraprodukter.

Läkemedelsverket bedömde år 2006, efter en genomgång av tre studier omfattande totalt cirka 13 000 patienter, att det inte fanns skäl att behandla med B-vitamin annat än för att förebygga eller behandla brist, det vill säga i enlighet med godkända indikationer (62). Det fanns inte stöd för att behandling med B-vitamin (B_6, B_{12} eller folsyra) skyddade mot hjärtinfarkt, stroke eller demens. Förhöjda nivåer av homocystein är associerat med hjärtinfarkt, stroke och demens. Eftersom tillskott av B-vitamin medför en sänkning av homocysteinnivåerna hade man tidigare hoppats att tillskott av B-vitamin skulle kunna minska risken för bland annat stroke. Enligt SBU:s rapport om demenssjukdomar ger det nuvarande kunskapsläget inget stöd för att behandling med vitamin B_{12} eller folsyra skulle förbättra den kognitiva funktionen hos personer med nedsatt kognitiv funktion (63), se Demenssjukdomar, SBU.se.

Peroralt versus parenteralt administrerat B_{12}

Befintlig evidens talar för att peroral behandling är likvärdig intramuskulär (64). Det är dock inte helt klarlagt om det föreligger någon skillnad i effekt mellan höga perorala doser och injektioner vid vissa typer av bristtillstånd, exempelvis patienter med resttillstånd efter stora tarmresektioner eller vid Crohns sjukdom omfattande större partier av ileum. Endast en låg andel patienter i tillgängligt studiematerial har haft svåra symtom på B_{12}-brist, såsom allvarlig neurologisk påverkan eller svår anemi.

Peroral behandling vid vitamin B_{12}-brist ges alltså i de flesta fall (64). Vid manifest anemi och vid neurologiska symtom startar man med laddningsdos cyanokobalamin 2 mg x 2 i en månad. Vid svåra symtom eller vid terapisvikt med peroral behandling

kan parenteral behandling vara aktuell. Underhållsbehandling med vitamin B_{12} ges i första hand peroralt.

Observera att B_{12}-injektioner enligt klinisk erfarenhet kan ge positiva subjektiva effekter utan relation till brist (64). Detta skulle teoretiskt kunna innebära en utmaning när en patient ska överföras från injektioner till tablettbehandling.

Blödningstillstånd

Substans	Produktnamn
tranexamsyra	generika (t ex Cyklokapron)

Tranexamsyra är ett syntetiskt derivat av aminosyran lysin och är en fibrinolyshämmare (65). Läkemedlet binder reversibelt till plasminogen och blockerar dess bindning till fibrin och aktiveringen till plasmin. Tranexamsyra har blödningsstillande effekt vid bland annat menorragi, övre gastrointestinala blödningar, tandextraktion hos patienter med koagulationsrubbningar och blödningar vid trombocytopeni.

Endokrinologi

Sköldkörtelsjukdomar

Thyreoideahormon

Substans	Produktnamn
levotyroxin[1]	Levaxin

[1] Observera att Levaxin i styrkan 75 µg inte är förmånsberättigad.

Tyreostatika

Förstahandsmedel

Substans	Produktnamn
metimazol (tiamazol)	generika, t ex Thacapzol

Vid överkänslighet av metimazol

Substans	Produktnamn
propyltiouracil	licenspreparat Propycil

Agranulocytos förekommer som biverkning av tyreostatika. Patienten skall uppmanas att vid feber, halsont eller annan infektionssjukdom omedelbart kontakta läkare för ställningstagande till blodanalys. Läs mer i Fass.

Tyreoideahormon

Terapeutiskt används nästan enbart T_4 (tetrajodtyronin, tyroxin) (66, 67). Via perifer konversion omvandlas då T_4 till T_3 (trijodtyronin, liotyronin) och man efterliknar därigenom fysiologiska förhållanden. Levaxin rekommenderas framför Euthyrox (båda innehållande levotyroxin) till följd av den mer omfattande behandlingstraditionen. Euthyrox innehåller inte laktos som hjälpämne, till skillnad från Levaxin, och kan vara ett alternativ hos patienter med laktosintolerans. Tilläggsbehandling med liotyronin (Liothyronin), motsvarande trijodtyronin, kan övervägas i vissa fall vid utebliven symtomregress trots normaliserat TSH och levotyroxinbehandling i minst ett år, se Hypotyreos, Nationellt kliniskt kunskapsstöd.se.

Tyreostatika

Tyreostatika hämmar sköldkörtelns hormonsyntes via hämning av enzymet tyreoperoxidas (68). Vid tillräckligt hög dos kan tyreostatika helt hämma hormonsyntesen. Det är sannolikt att tyreostatika dessutom har immunologiska effekter och därigenom direkt påverkar sjukdomsförloppet. Det finns ett godkänt tyreostatikum i Sverige, metimazol (tiamazol), men även propyltiouracil finns tillgängligt som licensläkemedel. Metimazol är förstahandsmedel; den har längre effektduration och doseras två gånger dagligen i stället för tre för propyltiouracil. Överkänslighet för metimazol förekommer ibland och ger då vanligen hudutslag och klåda. Dessa reaktioner är vanligen dosrelaterade och kan i vissa fall försvinna när man reducerar dosen. I annat fall utgör propyltiouracil ett alternativ. Leukopeni och agranulocytos är en biverkning som ibland kan förekomma vid behandling med tyreostatika. Propyltiouracil tycks vara förknippad med en högre risk för allvarligare levertoxicitet än metimazol (69, 70). Propyltiouracil har förutom effekt på intratyreoidal hormonsyntes även hämmande effekt på perifer konversion av T_4 till T_3, men det är osäkert om detta har klinisk relevans (69, 70).

Typ 1-diabetes

Av miljöskäl bör insulinpennor för flergångsbruk användas i första hand när sådana är tillgängliga. Förfyllda insulinpennor (engångspennor) bör företrädesvis användas vid omständigheter som försvårar laddning av pennor, till exempel ålder eller funktionsnedsättning, eller som reserv vid pumpbehandling eller extrapenna vid exempelvis utlandsresa.

Läkemedel

Snabbverkande

Substans	Produktnamn
insulin lispro	Insulin lispro Sanofi
insulin aspart	Insulin aspart Sanofi

Långverkande

Substans	Produktnamn
insulin glargin	Abasaglar, Toujeo

Behandlingsmål

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård bör man vid behandling av typ 1-diabetes ha som målsättning att nå bästa möjliga blodglukosnivå genom intensivbehandling (prioritet 1). Denna målsättning bör dock anpassas till risken för hypoglykemi, samsjuklighet (svår mikro- eller makroangiopati), nedsättning av livskvalitet eller annat som skulle kunna tänkas påverka patienten negativt. Risken för allvarliga hypoglykemier ökar 2–3 gånger vid intensivbehandling. Se Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen.se.

Levnadsvanor

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård ges vid både typ 1- och typ 2-diabetes hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor, se Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

I det allmänna omhändertagandet vid nyupptäckt diabetes ingår regelmässigt kontakt med diabetessjuksköterska och dietist.

Fysisk träning har positiv effekt på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Personer med typ 1-diabetes bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet. Rekommendationen följer i stort den generella för de flesta individer. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid typ 1-diabetes, se Fyss.se.

Insulin givet i flerdos, alternativt subkutan infusion, krävs alltid vid behandling av typ 1-diabetes (71). Vid varje måltid ges snabbverkande insulin som kombineras med ett långverkande basinsulin givet en eller två gånger dagligen. Doserna justeras efter måltidsstorlek/innehåll samt eventuell fysisk aktivitet. Vid typ 1-diabetes finns tidigt i sjukdomsförloppet kvarvarande endogen insulinproduktion. Med tiden avtar den endogena insulinproduktionen för att efter några år i de flesta fall helt upphöra. Blodsockret blir då mer instabilt med stor risk för hypoglykemier om behandlingsmålet för HbA_{1c} ska nås. Ett basalinsulin med flack absorptionskurva utan absorptionstopp och med liten variation i plasmanivåerna, det vill säga en långverkande insulinanalog, blir då ett naturligt val. Dessa har visats kunna ge mindre risk för hypoglykemier jämfört med NPH-insulin.

Risken för diabeteskomplikationer vid typ 1-diabetes ökar med ökande blodglukosnivå och antal år man haft sjukdomen (72). Vanligen tar det decennier från sjukdomsdebut till att utveckla svårare komplikationer från ögon, njurar och nerver liksom hjärt-kärlsjukdom. Intensivbehandling med mål att sänka blodglukos (HbA_{1c}) vid typ 1-diabetes minskar påtagligt risken för hjärt-kärlsjukdom (hjärtinfarkt och

stroke), ögonbottenskador och symtomgivande nervskador i benen samt i viss mån även risken för tidiga njurskador. Det vetenskapliga underlaget för en gynnsam effekt av intensivbehandling är dock svagare vid lång varaktighet av typ 1-diabetes (över 20 år).

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård bör man vid behandling av typ 1-diabetes ha som målsättning att nå bästa möjliga blodglukosnivå genom intensivbehandling (prioritet 1) (72). Denna målsättning bör dock anpassas till risken för hypoglykemi, nedsättning av livskvalitet eller annat som skulle kunna tänkas påverka patienten negativt. Risken för allvarliga hypoglykemier ökar kraftigt vid intensivbehandling. Se Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen.se.

Snabbverkande

Snabbverkande humaninsulin har så gott som ersatts av de snabbverkande analogerna (Apidra (glulisin), Humalog (lispro), Insulin lispro Sanofi (lispro), Novorapid (aspart), Insulin aspart Sanofi (aspart) och Fiasp (aspart)). Fördelen är att dessa insuliner kan tas direkt i anslutning till måltid, under måltid eller efter måltid. Durationen är kortare för de snabbverkande analogerna, vilket gör att risken för hypoglykemi och behovet av mellanmål mellan huvudmålen är mindre (73, 74). Snabbverkande humaninsulin har egentligen bara medicinsk indikation till patienter med diabetisk gastropares eftersom insulinprofilen oftast passar bättre med deras långsamma födoupptag. Patienter som får sondmat är en annan kategori som ibland har fördelar med snabbverkande humaninsulin. Bland snabbverkande insulinanaloger är Insulin lispro Sanofi och Insulin aspart Sanofi billigare än övriga alternativ och bör av detta skäl föredras. Fiasp har fördelen av att vara mer snabbverkande än övriga, men den kliniska betydelsen av detta behöver studeras närmare.

Långverkande

Insulin glargin (Lantus, Abasaglar och Toujeo) är en långverkande insulinanalog som har en flackare absorptionsprofil än medellångverkande NPH-insulin vid subkutan administrering (75). Effektdurationen vid steady state är 22–26 timmar vilket gör att det oftast räcker med en dos per dygn. Om långverkande insulinanalog används som basalinsulin kan dosen ges när som helst under dagen bara det sker vid samma tid varje dag. Mest studerat är att ge insulin glargin till kvällsmålet eller till natten. Toujeo är mer långverkande än Lantus och Abasaglar, men kräver i regel något högre dos. Toujeo och Abasaglar är billigare än Lantus. Abasaglar finns liksom Lantus tillgänglig för insulinpennor för flergångsbruk. Sannolikt kommer fler produkter innehållande insulin glargin att bli tillgängliga på marknaden.

Insulin degludek (Tresiba) är en annan långverkande insulinanalog (76). Halveringstiden och effektdurationen är längre för insulin degludek, och jämnare blodglukossänkande effekt har påvisats. Effekten på glukoskontroll är densamma som för de övriga långverkande insulinanalogerna. Insulin degludek har dock visats

ge en något lägre risk för nattliga hypoglykemier än insulin glargin. Risken för allvarliga hypoglykemier är densamma.

En tredje långverkande insulinanalog är insulin detemir (Levemir), som dock kommer att utgå från marknaden under 2025.

Bland olika långverkande insulinanaloger är Toujeo och Abasaglar billigast varför dessa bör väljas i första hand.

Fysisk aktivitet vid typ 1-diabetes

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvården ges vid både typ 1- och typ 2-diabetes hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor (72). Syftet är att förebygga senkomplikationer, såväl i hjärta och kärl som i andra organ. Det vetenskapliga underlaget bygger i huvudsak på kliniska studier som undersökt effekt på surrogatmarkörer för risk för hjärt-kärlsjukdom samt på epidemiologiska studier. Det saknas studier med tillräckligt lång duration för att kunna avgöra om interventioner kring levnadsvanor har någon effekt på mortalitet och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom vid typ 1-diabetes.

Rekommendationer kring fysisk aktivitet vid typ 1-diabetes bygger i huvudsak på allmänna rekommendationer kring fysisk aktivitet och på undersökningar hos patienter med typ 2-diabetes. Regelbunden fysisk aktivitet ökar insulinkänsligheten främst i skelettmuskulaturen, vilket leder till minskat insulinbehov (77). Det är oklart om regelbunden fysisk aktivitet förbättrar glukoskontrollen (sänkt HbA_{1c}, eller förbättrar blodfetter och minskar kroppsvikten. Däremot förbättras konditionen.

Typ 2-diabetes

Rekommendationerna nedan omfattar förstahandsval och tilläggsbehandlingar vid typ 2-diabetes. För vidare rekommendationer hänvisas till Riktlinjer för handläggning av diabetes, gemensamt framtagna rekommendationer av nätverket för läkemedelskommittéernas expertgrupper för diabetes i Sjukvårdsregion Mellansverige (Diareg), se Riktlinjer för handläggning av diabetes 2022, Region Uppsala.se (pdf).

Levnadsvanor

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård ges vid både typ 1- och typ 2-diabetes hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor, se Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor. I det allmänna omhändertagandet vid nyupptäckt diabetes ingår regelmässigt kontakt med diabetessjuksköterska och dietist.

Fysisk träning ingår i första linjens behandling vid typ 2-diabetes. Personer med typ 2-diabetes bör rekommenderas både aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet. Effekterna omfattar ökad insulinkänslighet, lägre HbA_{1c}, minskat medicinbehov, och positiv påverkan på andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid typ 2-diabetes, se Fyss.se.

Läkemedelsbehandling

Metformin är förstahandsvalet, som behålls så länge det inte finns kontraindikationer. Vid otillfredsställande glukoskontroll samt vid hjärtsvikt eller manifest aterosklerotisk sjukdom ges tilläggsbehandling, se nedan. Observera dock att nyinsättning av metformin bör undvikas hos äldre, sköra patienter. Vid pågående behandling, håll noggrann kontroll på njurfunktion och B_{12}-värde.

Förutom glukoskontroll är det viktigt att uppnå god blodtryckskontroll (målblodtryck < 140/85 mm Hg, och om diabetesnefropati föreligger < 130/80 mm Hg). Angiotensinreceptorblockerare eller ACE-hämmare är förstahandsmedel vid diabetes mellitus med mikroalbuminuri. Statinbehandling är oftast indicerad.

Observera att behandling med SGLT2-hämmare är förknippad med sällsynta fall av diabetesketoacidos som kan vara livshotande. Den kliniska bilden är atypisk på så vis att patienterna uppvisar lägre blodsockernivåer än förväntat, vilket kan försena diagnos och behandling. Innan behandling med SGLT2-hämmare inleds bör riskfaktorer för ketoacidos värderas. Dessa inkluderar nedsatt mängd insulinproducerande celler (kontroll av C-peptid kan övervägas), tillstånd som hämmar födointaget eller kan leda till allvarlig vätskebrist, samtidig diuretikabehandling som kan medföra vätskebrist, plötslig reducering av insulindos samt ett ökat behov av insulin till följd av sjukdom, operationer, eller alkoholmissbruk. Om diabetesketoacidos misstänks eller bekräftas ska SGLT2-hämmare sättas ut och inte återupptas om inte en annan tydlig utlösande faktor till diabetesketoacidosen kunnat identifieras och har åtgärdats. Patienter inlagda på sjukhus för stora kirurgiska ingrepp eller allvarlig sjukdom rekommenderas att tillfälligt avbryta behandling med SGLT2-hämmare.

FÖRSTAHANDSVAL

Substans	Varning	Produktnamn
metformin		generika

Beakta risken för laktacidos av metformin vid nedsatt njurfunktion. Reducera dos om eGFR < 60 mL/min (max 2 g/dag) samt eGFR < 45 mL/min (max 1 g/dag) och sätt ut vid eGFR < 30 mL/min. Sätt temporärt ut metformin vid risk för intorkning. Sätt ut metformin före intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel, till exempel inför röntgenundersökningar, se Fass. Metformin bör hos patienter med samtidig hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammarfunktion kombineras med SGLT2-hämmare, och hos patienter med etablerad ateriosklerotisk sjukdom med SGLT2-hämmare eller GLP-1-analog, såvida inte kontraindikation föreligger, se nedan under Tilläggsbehandling.

Patienter med diabetesnefropati har särskild nytta av behandling med SGLT-2-hämmare, och i förekommande fall finerenon, som har dokumenterad njurskyddande effekt. GLP1-analoger har även en plats hos denna patientgrupp vid behov av ytterligare glukossänkning, pga den förhöjda risken för hjärt-kärlkomplikationer, se Tilläggsbehandling.

TILLÄGGSBEHANDLING
I normalfallet

Substans	Varning	Produktnamn	Kommentar
insulin human (isophan)	-	Humulin NPH	medellångverkande
glimepirid		generika	-
repaglinid		generika	-
dulaglutid	-	Trulicity	-

liraglutid	-	Diavic, Victoza	Kanyler förskrivs separat, se mallar i Cosmic.
semaglutid	-	Ozempic	-
dapagliflozin	-	Forxiga	-
empagliflozin	-	Jardiance	-
sitagliptin	-	generika	-

Alternativen ovan är likvärdiga.

Till patienter med manifest hjärt-kärlsjukdom

Substans	Produktnamn	Kommentar
dulaglutid	Trulicity	
liraglutid	Diavic, Victoza	Kanyler förskrivs separat, se mallar i Cosmic.
semaglutid	Ozempic	
dapagliflozin	Forxiga	
empagliflozin	Jardiance	

Alternativen ovan är likvärdiga.

Till patienter med hjärtsvikt

Substans	Produktnamn
dapagliflozin	Forxiga
empagliflozin	Jardiance

Alternativen ovan är likvärdiga.

Till patienter med fetma (BMI > 30)

Substans	Produktnamn	Kommentar
dulaglutid	Trulicity	
liraglutid	Diavic, Victoza	Kanyler förskrivs separat, se mallar i Cosmic.
semaglutid	Ozempic	
dapagliflozin	Forxiga	
empagliflozin	Jardiance	

Alternativen ovan är likvärdiga som diabetesbehandling, men GLP-1-analoger ger vanligen mer viktnedgång.

Till patienter med nefropati

Substans	Varning	Produktnamn	Kommentar
dapagliflozin empagliflozin	Risk för ketoacidos vid låg endogen insulinproduktion	Forxiga Jardiance	Om U-albumin/ kreatinin >3 mg/ mmol eller eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2. Insättes ej om eGFR < 20 mL/min/ 1,73 m^2.
dulaglutid liraglutid semaglutid		Trulicity Diavic, Victoza Ozempic	Vid behov av ytterligare glukossänkning. Kan användas ned till eGFR 15 mL/ min/1,73 m^2. Victoza: Kanyler

			förskrivs separat, se mallar i Cosmic.
finerenon	Risk för hyperkalemi	Kerendia	Om U-albumin/kreatinin >3 mg/mmol och eGFR > 25 mL/ min/1,73 m^2 trots RAS-blockad och SGLT2. Kalium ska vara inom normalområdet och monitoreras regelbundet.

Albuminuri är som regel det första tecknet på en begynnande njurpåverkan. Variabeln mäts som kvoten mellan albumin och kreatinin i urin (U-albumin/kreatinin). Denna kvot ska normalt vara lägre än 3 mg/mmol. I intervallet 3–30 benämns tillståndet mikroalbuminuri och vid en kvot överstigande 30, makroalbuminuri. Vid sjukdomsdebut är den glomerulära filtrationen (GFR) som regel normal.
Nefropati vid diabetes innebär en påtaglig risk för komplikationer. Förutom glukossänkning bör läkemedelsbehandling vid diabetesnefropati därför ha en dokumenterad skyddande effekt mot kardiovaskulär sjukdom, progress av den kroniska njursjukdomen (CKD), hjärtsvikt och för tidig död. Framför allt vid albuminuri har ACE-hämmare och angiotensin II receptorblockerare (RAS-blockad) en väldokumenterad njurskyddade effekt. Majoriteten av patienterna bör dessutom behandlas med något statinpreparat.
Även DPP4-hämmare (sitagliptin, linagliptin), repaglinid och insulin human kan användas hos patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 mL/min), men har inga ytterligare fördelar utöver glukossänkning. Sitagliptin behöver dosjusteras vid eGFR < 45 mL/min.

Till äldre, sköra patienter

Substans	Produktnamn	Kommentar
linagliptin	Trajenta	-
sitagliptin[1]	generika	-
insulin human (isophan)	Humulin NPH	medellångverkande

[1] Sitagliptin behöver dosjusteras vid eGFR < 45 mL/min, se Fass.

Alternativen ovan är likvärdiga.

Till patienter med nattliga hypoglykemier på insulin human isophanbehandling

Substans	Produktnamn	Kommentar
insulin glargin	Abasaglar, Toujeo	långverkande

Till patienter med låg egen insulinproduktion

Substans	Produktnamn	Kommentar
insulin lispro	Insulin lispro Sanofi	snabbverkande
insulin aspart	Insulin aspart Sanofi	snabbverkande

Snabbverkande insulin ska kombineras med medellångverkande insulin eller långverkande insulin.

Av pris- och miljöskäl bör insulinpennor för flergångsbruk användas i första hand när sådana är tillgängliga. Förfyllda insulinpennor (engångspennor) bör företrädesvis användas vid omständigheter som försvårar laddning av pennor, till exempel ålder eller funktionsnedsättning, eller som reserv vid pumpbehandling eller extrapenna vid exempelvis utlandsresa.

BEHANDLINGSMÅL
God glukoskontroll är viktigt för att minska symtom på hyperglykemi och hypoglykemi samt för att förhindra diabetiska komplikationer. Målvärde för glukoskontroll är HbA_{1c} ≤ 52 mmol/mol, men detta måste anpassas individuellt. Vid diagnos och åren närmast därefter kan målet hos för övrigt friska patienter eventuellt sättas lägre, till ≤ 42 mmol/mol. Frekvent svår hypoglykemi, svåra mikro- och makrovaskulära komplikationer, annan sjukdom och begränsad återstående livslängd kan i stället vara motiv för högre nivå.

Äldre, sköra patienter
Hos äldre, sköra patienter där förebyggande av senkomplikationer inte är huvudmålet för behandlingen kan högre värden accepteras om livskvaliteten inte påverkas (trötthet, bristande ADL-funktioner vid hyperglykemi). Fokus läggs på god nutrition (20–30 kcal/kg/dygn), säkerhet (minskad risk för hypoglykemi) och livskvalitet. Ett rimligt mål för HbA_{1c} hos personer i hög ålder, med kort förväntad överlevnad (< 5 år) och/eller flera samtidiga svåra sjukdomar kan vara uppemot 70 mmol/mol. Plasmaglukos hålls över 6 mmol/L, men under 15 mmol/L. Vid hypoglykemier – byt till långverkande insulinanalog. Vid tillfällig topp hos opåverkad patient, ge ej kortverkande insulin.

Läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Behandlingsmål

God glukoskontroll är viktigt för att minska symtom på hyperglykemi och hypoglykemi samt för att förhindra diabetiska komplikationer (72). I allmänhet är målvärde för glukoskontroll HbA_{1c} ≤ 52 mmol/mol, men detta måste anpassas individuellt utifrån en bedömning av nytta/risk. Vid diagnos och åren närmast därefter kan målet hos för övrigt friska patienter eventuellt sättas lägre, till ≤ 42 mmol/mol. Det råder däremot osäkerhet om intensivbehandling minskar hjärt-kärlsjukdom eller dödlighet om den påbörjas lång tid efter debut av typ 2-diabetes, och riskerna för allvarlig hypoglykemi måste särskilt beaktas hos kärlsjuka patienter. Frekvent svår hypoglykemi, svåra mikro- och makrovaskulära komplikationer, annan sjukdom och begränsad återstående livslängd kan i stället vara motiv för högre nivå. Hos äldre och svårt sjuka, där förebyggande av diabeteskomplikationer inte är huvudmålet för behandlingen, är högre värden önskvärda. Fokus läggs på god nutrition, säkerhet och livskvalitet. Läkemedelskommitténs expertgrupp har enats om att ett rimligt mål för HbA_{1c} hos personer där symtomfrihet är viktigast gentemot att förebygga komplikationer kan vara uppemot 70 mmol/mol. Detta kan gälla för personer i hög ålder, med kort förväntad överlevnad (< 5 år) och/eller flera samtidiga svåra sjukdomar. Plasmaglukos hålls över 6 mmol/L, men under 15 mmol/L.

Levnadsvanor vid typ 2-diabetes

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvården ges vid både typ 1- och typ 2-diabetes hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor (72). Syftet är att förebygga senkomplikationer, såväl i hjärta och kärl som i andra organ. Det vetenskapliga underlaget bygger i huvudsak på kliniska studier som undersökt effekt på surrogatmarkörer för risk för hjärt-kärlsjukdom samt på epidemiologiska studier. Det saknas interventionsstudier med tillräckligt lång duration för att kunna avgöra om interventioner kring levnadsvanor har någon effekt på mortalitet och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes, men epidemiologiska studier tyder på att det kan ha positiv effekt (72).

Regelbunden fysisk aktivitet vid typ 2-diabetes ökar insulinkänsligheten främst i skelettmuskulaturen, vilket leder till minskat insulinbehov (78). Fysisk träning har också en positiv inverkan på riskfaktorer såsom förhöjda blodfettsvärden och förhöjt blodtryck. Blodsockerkontroll kan också påverkas positivt.

Även snusning har satts i samband med en ökad risk att utveckla typ 2-diabetes. Att snusa en dosa per dag eller mer ökar risken att utveckla typ 2-diabetes med cirka 70 %, oberoende av livsstilen i övrigt (79). För en person som snusar 5–6 dosor per vecka ökar risken med cirka 40 %.

Val av läkemedelsbehandling

Det sedan länge etablerade förstahandsläkemedlet vid typ 2-diabetes, metformin, som ökar känsligheten för insulin, och sulfonylurea (SU), som stimulerar insulinfrisättningen, har båda använts i mer än 40 år och har dokumenterad effekt på diabeteskomplikationer (72). Meglitinider, som verkar på likartat sätt som SU, är kortverkande och tas till måltid. Akarbos, som har en liten användning i Sverige, verkar genom att hämma nedbrytningen av kolhydrater i tarmen och begränsar därigenom blodglukosstegringen efter måltid. Pioglitazon påverkar insulinkänsligheten och sänker därigenom blodglukos främst via effekter på fettvävnaden. Behandlingseffekten är av samma storlek som metformin, men biverkningar begränsar användningen. GLP-1-analoger och DPP4-hämmare verkar främst genom att stimulera insulinfrisättningen. De utövar även en viss påverkan på mättnad och kan genom att bromsa magsäckens tömning minska blodglukosstegringen efter måltid, men kan samtidigt ge biverkningar i form av illamående. Fall av pankreatit har också rapporterats efter marknadsintroduktionen. SGLT2-hämmare minskar återabsorption av glukos från den glomerulära filtrationen i njurarna.

Vid läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes bör enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård metformin ordineras som förstahandsval om inte intolerans eller kontraindikationer föreligger (72), se Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen.se.

Metformin är det mest kostnadseffektiva förstahandsvalet. Vid typ 2-diabetes ger behandling med metformin en sänkning av HbA_{1c} i nivå med andra

blodglukossänkande läkemedel. Metformin minskar hos överviktiga individer dödligheten samt risken för allvarliga skador på ögon, njurar, nerver samt hjärt-kärlsjukdom (72, 80). UKPDS 34 randomiserade cirka 750 överviktiga patienter som nyligen diagnosticerats med typ 2-diabetes till intensivbehandling (målvärde fP-glukos < 6 mmol/L) med metformin eller till konventionell behandling (målvärde fP-glukos < 15 mmol/L) vilket innebar enbart kostbehandling eller icke-intensiv farmakologisk behandling. De primära utfallsmåtten var samtliga diabetesrelaterade utfallsmått, diabetesrelaterad dödlighet samt total dödlighet. Medianuppföljningstid var 10,7 år. Intensivbehandling med metformin jämfört med konventionell behandling minskade den absoluta risken för död med 0,7 % per behandlingsår (årligt NNT = 152) och den absoluta risken för diabetesrelaterad dödlighet med 0,5 % per behandlingsår (årligt NNT = 206).

Metformin ger varken viktuppgång eller ökad risk för hypoglykemier, men kan ge besvärande mag-tarmbiverkningar som kan framtvinga utsättning och är riskabelt att använda vid nedsatt njurfunktion. Laktacidos kan uppträda hos personer med njursvikt, leverinsufficiens, alkoholism, malnutrition, uttorkning, manifest hjärtsvikt eller hög ålder (> 75 år), liksom vid samtidig behandling med läkemedel som kan påverka njurfunktionen och leda till ackumulering av metformin, till exempel NSAID, RAAS-hämmare och intravenösa kontrastmedel. Dosen bör reduceras vid eGFR < 60 mL/min, max 2 g/dag samt eGFR < 45 mL/min, max 1 g/dag och läkemedlet bör sättas ut vid eGFR < 30 mL/min (81). Man bör informera patienten om att temporärt sätta ut metformin vid risk för intorkning.

Som tilläggsbehandling räknas SU, repaglinid, NPH-insulin, SGLT2-hämmare, GLP-1-analoger och DPP4-hämmare. Flera SU-preparat har nyligen avregistrerats och i dagsläget är glimepirid det enda tillgängliga alternativet på den svenska marknaden. Repaglinid är den meglitinid som är tillgänglig som generika. Hos vissa patientgrupper rekommenderar Läkemedelsverket behandlingar med särskilda läkemedel (82), se rekommendationsavsnittet i Läkemedel för glukoskontroll vid typ 2-diabetes - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se. Två NPH-insulin är tillgängliga när detta dokument skrivs, Insulatard och Humulin NPH. Eftersom Insulatard kommer att utgå från marknaden under 2025 rekommenderas Humulin NPH.

Patienter med samtidig aterosklerotisk sjukdom bör behandlas med en kombination av metformin + SGLT2-hämmare/GLP-1-analog, och de med samtidig hjärtsvikt och nedsatt västerkammarfunktion med en kombination av metformin + SGLT2-hämmare, såvida inte kontraindikation föreligger (83-85).

Läkemedel med dokumenterad njurskyddande effekt vid diabetesnefropti är, förutom ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare, även SGLT-2-hämmare och mineralreceptorantagonisten finerenon (86). Eftersom denna patientgrupp även har ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer har, förutom statiner, även GLP-1-receptorantagonister en plats.

SU, meglitinider, pioglitazon, GLP-1-analoger och de flesta SGLT2-hämmare ger samma sänkning av HbA_{1c} som metformin (72, 87-91). Akarbos och DPP4-hämmare

leder inte till viktuppgång, och GLP-1-analoger och SGLT2-hämmare tycks kunna ge kliniskt betydelsefull viktnedgång. SU är kostnadseffektiva men medför en risk för hypoglykemi och ger viktuppgång. Meglitinider ger viktuppgång och måste ges i flerdos. Akarbos ger mindre sänkning av HbA_{1c} än metformin och ger ofta besvärande mag-tarmbiverkningar. Pioglitazon har inte bättre effekter än metformin och ökar samtidigt risken för hjärtsvikt, frakturer och viktuppgång, och har visat sig ge en viss ökad risk för blåscancer (92). DPP4-hämmare ger en mindre förbättring av HbA_{1c} än metformin (72, 93). Förutom Rybelsus (semaglutid) måste GLP-1-analoger ges som subkutan injektion. Jämfört med metformin och SU är behandlingskostnaden många gånger högre för akarbos, meglitinider, pioglitazon, DPP4-hämmare, GLP-1-analoger och SGLT2-hämmare.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård avråds från att erbjuda systematisk kontroll av blodglukos hos typ 2-diabetiker utan insulin (icke-göra), till exempel regelbundna dygnskurvor. Däremot kan det vara aktuellt att mäta vid speciella situationer som vid förändring av livsstilen eller behandlingen (prioritet 3). Se Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen.se.

Dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) hämmare

DPP-4-hämmare (sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus), saxagliptin (Onglyza), alogliptin (Vipidia) och linagliptin (Trajenta)) är läkemedel som hämmar enzymet dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) (94). DPP-4 bryter ned inkretinhormoner, glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP), vilka frisätts av tarmen i samband med måltid. Både GLP-1 och GIP ökar insulinutsöndringen, medan GLP-1 även hämmar glukagonutsöndringen. Effekten på HbA_{1c} av dessa läkemedel är väsentligen densamma som för övriga diabetesläkemedel på marknaden. I vissa fall har en något sämre effekt observerats.

Studier som undersökt effekt och säkerhet på lång sikt finns för fyra läkemedel i denna grupp, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin och alogliptin, av vilka alogliptin inte marknadsförs i Sverige. I den randomiserade, dubbelblinda och placbokontrollerade studien TECOS undersöktes effekten av sitagliptin på kardiovaskulära händelser hos 14 671 patienter med typ 2 diabetes (95). Behandlingen gavs som tillägg till redan pågående behandling och medianuppföljningen var 3 år. Det primära utfallet (något av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och sjukhusinläggning på grund av instabil angina) inträffade hos 11,4 % för sitagliptin jämfört med 11,6 % för placebo, vilket inte skiljde sig åt statistiskt.

I den randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade studien SAVOR undersöktes effekten av saxagliptin på kardiovaskulära händelser hos 16 492 patienter med typ 2 diabetes (96). Behandlingen gavs som tillägg till redan pågående behandling och medianuppföljningen var 2,1 år. Det primära utfallet (något av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) inträffade hos 7,3 % för saxagliptin jämfört med 7,2 % för placebo, vilket inte skiljde sig åt statistiskt. Ett av de sekundära utfallsmåtten, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, var statistiskt signifikant vanligare för saxagliptin än för placebo (3,5 % versus 2,8 %).

I den dubbelblinda, randomiserade studien EXAMINE undersöktes säkerheten av alogliptin hos 5 380 patienter med typ 2 diabetes och nyligen genomgånget akut koronarsyndrom (97). Ingen skillnad sågs i risk för det primära utfallsmåttet (kombination av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) jämfört med placebo, 11,3 % versus 11,8 %. Medianuppföljningstiden var 18 månader.

I den dubbelblinda, randomiserade studien CARMELINA undersöktes effekten av linagliptin på kardiovaskulära händelser hos 6 979 patienter med typ 2 diabetes och hög risk för kardiovaskulära händelser och njurkomplikationer (98). Det primära utfallsmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) inträffade hos 12,4 % för linagliptin jämfört med 12,1 % för placebo, vilket inte skiljde sig åt statistiskt. Studien hade en medianuppföljningstid på 2,2 år.

Bland de olika tillgängliga DPP-4-hämmarna bör sitagliptin eller linagliptin väljas framför vildagliptin, alogliptin och saxagliptin. Det finns längst klinisk erfarenhet av sitagliptin, och linagliptin kräver inte dosjustering vid nedsatt njurfunktion.

Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) hämmare

De så kallade SGLT2-hämmarna (dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance), kanagliflozin (Invokana) och ertugliflozin (Steglatro)) är hämmare av natrium-glukoskotransportör 2 (SGLT2) som uttrycks selektivt i njurarna (99). SGLT2 är viktig för återabsorption av glukos från den glomerulära filtrationen. Effekten på HbA_{1c} av dessa läkemedel är väsentligen densamma som för övriga diabetesläkemedel på marknaden (100-103). God njurfunktion är en förutsättning för effekt och individer med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 mL/min) bör inte behandlas med dessa läkemedel. Däremot har studier visat en njurskyddande effekt av SGLT2-hämmare vid begynnande diabetesnefropati och albuminuri (104). Dapagliflozin har också fått indikation vid kronisk njursvikt med albuminuri hos individer med diabetes. Dapagliflozin och empagliflozin har även fått indikation vid hjärtsvikt utan nödvändigtvis samtidig diabetes (105-107).

Studier som har undersökt effekt och säkerhet på lång sikt finns för alla läkemedlen. I EMPA-REG OUTCOME-studien randomiserades cirka 7 000 patienter som hade etablerad hjärt-kärlsjukdom och där majoriteten haft typ 2-diabetes i mer än 10 år till behandling med 10 mg empagliflozin, 25 mg empagliflozin eller placebo (108). Det primära utfallsmåttet var sammansatt av kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke. Patienterna följdes i fyra år och medianuppföljningstid var 3,1 år. En primär händelse inträffade hos 10,5 % av patienterna som fick empagliflozin och hos 12,1 % av de som fick placebo. Absolut riskreduktion per år av det primära utfallsmåttet var således 0,5 %, vilket motsvarar ett årligt number needed to treat (NNT) på 194. Detta innebär att 194 patienter måste behandlas i ett år för att undvika en primär händelse. Som sekundärt effektmått ingick även effekt på nydebuterad eller progress av nefropati definierat som progress av makroalbuminuri, fördubbling av S-Kreatinin, start av dialys eller död på grund av njursjukdom. Detta utfall inträffade hos 12,7 % för empagliflozin jämfört med 18,8 % för placebo, vilket var en statistiskt signifikant skillnad (104).

I studien EMPEROR-Reduced randomiserades 3 730 patienter med hjärtsvikt och ejektionsfraktion ≤ 40 % till behandling med empagliflozin 10 mg x 1 eller placebo under en mediantid på 16 månader (107). Det primära utfallsmåttet var en komposit av kardiovaskulär död och sjukhusinläggning på grund av förvärrad hjärtsvikt. Detta inträffade hos 19,4 % för empagliflozin och 24,7 % för placebo, vilket var statistiskt signifikant. Det var ingen skillnad hos patienter med eller utan diabetes. Man noterade också att försämring av glomerulär filtrationshastighet var signifikant långsammare för empagliflozin och att risken för allvarliga renala utfall var lägre.

I CANVAS-studien randomiserades drygt 10 000 patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk till behandling med kanagliflozin eller placebo (109). Patienterna hade i genomsnitt haft diabetes i drygt 13 år och majoriteten hade känd kardiovaskulär sjukdom. Det primära utfallsmåttet var sammansatt av kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke. Patienterna följdes i drygt 3,5 år. Statistiskt signifikant färre primära händelser inträffade för kanagliflozin jämfört med placebo (26,9 drabbade patienter per 1 000 patientår jämfört med 31,5 för placebo). Detta innebär att 217 patienter måste behandlas i ett år för att undvika en primär händelse (NNT).

I studien DECLARE-TIMI randomiserades drygt 17 000 patienter med typ 2-diabetes till behandling med dapagliflozin eller placebo under en mediantid på 4,2 år (110). Omkring 60 % hade känd aterosklerotisk kardiovasuklär sjukdom. Studien hade två primära effektmått; a) en komposit av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller ischemisk stroke, och b) en komposit av kardiovaskulär död eller sjukhusvård på grund av hjärtsvikt. Det var ingen signifikant skillnad mellan dapagliflozin och placebo för det förstnämnda utfallsmåttet (8,8 % versus 9,4 %, p = 0,17). För det sistnämnda effektmåttet sågs statistiskt signifikant bättre resultat för dapagliflozin (4,9 % versus 5,8 %), vilket drevs av en lägre risk för sjukhusvård på grund av hjärtsvikt.

I studien DAPA-HF randomiserades 4 744 patienter med hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion till behandling med dapagliflozin eller placebo under en mediantid på 18 månader (105). Cirka 42 % av patienterna hade diabetes. Primärt effektmått var en komposit av förvärrad hjärtsvikt (sjukhusinläggning eller sjukvård med behov av intravenös behandling) eller kardiovaskulär död. Detta inträffade hos 16,3 % för dapagliflozin jämfört med 21,2 % för placebo, vilket var statistiskt signifikant (p < 0,001). Det var ingen skillnad för patienter med eller utan diabetes (105, 106). Detta innebär att 31 patienter måste behandlas i ett år för att undvika ett utfall. I begreppet kardiovaskulär död ingick även död på grund av hjärtsvikt, och det saknas uppgifter om hur fördelningen såg ut i fråga om dödsorsaker.

I studien DAPA-CKD randomiserades 4 304 patienter med njursvikt till behandling med dapagliflozin eller placebo under en mediantid på 2,4 år (111). Cirka 68 % hade typ 2-diabetes. Primärt effektmått var en komposit av fortsatt nedgång i GFR på minst 50 %, terminal njursvikt eller död på grund av renala eller kardiovaskulära orsaker. Studien stoppades i förtid när man såg att det primära effektmåttet inträffade hos 9,2 % för dapagliflozin jämfört med 14,5 % för placebo. Detta innebär att 37 patienter måste behandlas i ett år för att undvika ett utfall. Det var ingen skillnad bland de som hade eller inte hade typ 2-diabetes.

I studien VERTIS randomiserades 8 246 patienter med typ-2-diabetes till behandling med ertugliflozin 5 mg x 1 eller 15 mg x 1, eller placebo under en genomsnittlig tid på 3,5 år (112). Primärt effektmått var en komposit av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Detta inträffade hos 11,9 % i båda behandlingsgrupperna.

Sällsynta fall av diabetesketoacidos, inkluderande livshotande fall, har förekommit hos patienter som använder SGLT2-hämmare och vissa fall har varit atypiska så till vida att patienterna haft lägre blodsockernivåer än förväntat (113). En sådan atypisk symtombild vid diabetesketoacidos kan försena diagnos och behandling och man bör därför vara observant på detta hos patienter med symtom förenliga med diabetesketoacidos även om blodsockernivåerna inte är höga. Innan behandling med SGLT2-hämmare inleds bör patientens riskfaktorer för ketoacidos värderas. Dessa inkluderar nedsatt mängd insulinproducerande celler (kontroll av C-peptid kan övervägas), tillstånd som hämmar födointaget eller kan leda till allvarlig vätskebrist, samtidig diuretikabehandling som kan medföra vätskebrist, plötslig reducering av insulindos samt ett ökat behov av insulin till följd av sjukdom, operationer, eller alkoholmissbruk. Om diabetesketoacidos misstänks eller bekräftas ska behandlingen med SGLT2-hämmare sättas ut omedelbart och inte återupptas om inte en annan tydlig utlösande faktor till diabetesketoacidosen kunnat identifieras och har åtgärdats. Patienter inlagda på sjukhus för stora kirurgiska ingrepp eller allvarlig sjukdom rekommenderas att tillfälligt avbryta behandling med SGLT2-hämmare.

En något ökad risk för amputationer, huvudsakligen tåamputationer, har noterats för kanagliflozin i långtidsstudier (7–8 fall per 1 000 patientår jämfört med 3–4 för placebo) (109, 113-115). Motsvarande har inte observerats för övriga SGLT2-hämmare, men eftersom dataunderlaget är begränsat kan en ökad risk även för dessa läkemedel inte uteslutas. Dapagliflozin och empagliflozin bör sammantaget föredras bland SGLT2-hämmare vid behandling av diabetes.

Glukagonlik peptid-1 (GLP-1) receptoragonister

GLP-1-receptoragonister (lixisenatid (Lyxumia), exenatid (Byetta, Bydureon), liraglutid (Diavic, Victoza), dulaglutid (Trulicity) och semaglutid (Ozempic) ges subkutant. Semaglutid finns också i tablettform (Rybelsus). De stimulerar insulininsöndring när blodglukoset är förhöjt och fördröjer magtömningen, vilket minskar absorptionshastigheten för glukos (116-120). Effekten på HbA_{1c} av dessa läkemedel är överlag väsentligen densamma som för övriga diabetesläkemedel på marknaden, möjligen med undantag för semaglutid som tycks uppvisa bättre resultat (120), och per oralt semaglutid, som uppvisade bättre effekt än empagliflozin och sitagliptin (121).

Studier som undersökt effekt och säkerhet på lång sikt finns för alla läkemedel. I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien ELIXA utvärderades effekten av lixisenatid på kardiovaskulära händelser hos 6 068 patienter med typ 2-diabetes som nyligen, inom 6 månader, hade haft en hjärtinfarkt eller hade vårdats på sjukhus för instabil angina (122). Behandlingen gavs som tillägg till redan pågående standardbehandling och medianuppföljningen var 25 månader. Det

primära utfallet (något av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och sjukhusinläggning på grund av instabil angina) inträffade hos 13,4 % för lixisenatid jämfört med 13,2 % för placebo, vilket inte skiljde sig åt statistiskt.

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien LEADER utvärderades effekten av liraglutid på kardiovaskulära händelser hos 9 340 patienter med typ 2 diabetes och hög kardiovaskulär risk (123). Behandlingen gavs som tillägg till redan pågående standardbehandling och medianuppföljningen var 3,8 år. Det primära utfallet (något av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) inträffade hos 13,0 % för liraglutid jämfört med 14,9 % för placebo, vilket var en statistiskt signifikant skillnad. Detta innebär att 200 patienter behöver behandlas i ett år för att förhindra ett utfall (NNT).

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien SUSTAIN utvärderades effekten av semaglutid subkutant på kardiovaskulära händelser hos 3 297 patienter med typ 2 diabetes och hög kardiovaskulär risk (120). Behandlingen gavs som tillägg till redan pågående standardbehandling och uppföljningstiden var 2 år. Det primära utfallsmåttet (något av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) inträffade hos 6,6 % för semaglutid jämfört med 8,9 % för placebo, vilket var en statistiskt signifikant skillnad. Detta innebär att 87 patienter behöver behandlas i ett år för att förhindra ett utfall (NNT). Oral administrering av semglutid har undersökts i en långtidsstudie där totalt 3 183 patienter med typ 2 diabetes och hög kardiovaskulär risk randomiserades till semaglutid eller placebo under en mediantid på cirka 16 månader (124). Primärt effektmått var något av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke, vilket inträffade hos 3,8 % för semaglutid jämfört med 4,8 % för placebo, vilket inte var statistiskt skilt.

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien REWIND utvärderades effekten av dulaglutid på kardiovaskulära händelser hos cirka 9 900 patienter med typ 2 diabetes och andra riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (125). De flesta patienter, cirka 70 %, hade ingen etablerad kardiovaskulär sjukdom. Behandlingen gavs som tillägg till redan pågående standardbehandling. Uppföljningstiden var drygt 5 år. Det primära utfallsmåttet (något av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) inträffade hos 12 % för dulaglutid jämfört med 13,4 % för placebo, vilket var en statistiskt signifikant skillnad. Detta innebär att 357 patienter behöver behandlas i ett år för att förhindra ett utfall (NNT).

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien EXSCEL utvärderades effekten av exenatid på kardiovaskulära händelser hos 14 752 patienter med typ 2 diabetes med eller utan tidigare kardiovaskulär sjukdom (126). De flesta patienter (cirka 73 %) hade en tidigare kardiovaskulär sjukdom. Medianuppföljningstiden var 3,2 år. Det primära utfallsmåttet (något av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) inträffade hos 11,4 % för exenatid och 12,2 % för placebo, vilket inte var någon statistiskt signifikant skillnad.

I ovan nämnda studier hade behandling med GLP-1-analoger ingen effekt på risken för förvärrad hjärtsvikt (sekundära effektmått).

Bland de olika tillgängliga GLP-1-analogerna bör dulaglutid, liraglutid eller semaglutid väljas framför exenatid och lixisenatid på grund av ovan beskrivna effektdata.

Insulinbehandling

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom, vilket innebär att behandlingen för att uppnå glukoskontroll ofta successivt måste förstärkas (72, 82). Efter tio år har nära hälften av patienterna insulinbehandling. Vanligt förekommande insulinregimer vid typ 2-diabetes är:

- Basinsulin (medellångverkande NPH-insulin) en gång per dygn.
- Tvåfas-insulinanalog (medellångverkande med snabbt insättande verkan) två till tre gånger per dygn.
- Flerdosregimer, det vill säga basinsulin kombinerat med måltidsinsulin (snabbverkande).

Ovanstående regimer är väsentligen likvärdiga när det gäller effekten på glukoskontrollen (82, 127). Vissa skillnader kan finnas när det gäller viktuppgång och förekomst av hypoglykemier. Patientens önskemål och livssituation samt behov av flexibilitet påverkar valet. NPH-insulin är förstahandsvalet vid insulinbehandling vid otillfredsställande glukoskontroll. Långverkande insulinanaloger kan vara ett alternativ vid upprepade nattliga hypoglykemier, eller inom hemsjukvården om assistans för injektion krävs och där långverkande insulinanaloger då kan medföra behov av färre hembesök än vid behandling med NPH-insulin. Vid otillräcklig glukoskontroll med NPH-insulin kan behandling med tvåfasinsuliner eller flerdosregimer vara möjliga alternativ.

NPH-insuliner är suspensioner av kristaller sammansatta av ett protein (Neutral Protamin Hagedorn) och humaninsulin. Insulinet binds reversibelt till protaminet och frisätts långsamt efter injektion. Eftersom det rör sig om en suspension blir lösningen grumlig och det är viktigt att blanda lösningen innan den injiceras eftersom det annars kan uppkomma olikheter i koncentrationen (128). Effekten inträder efter 1–3 timmar, är maximal efter 4–6 timmar och upphör efter 16–24 timmar. Durationen beror på dosen – högre dos ger längre duration. För diskussion om övriga typer av insulinbehandlingar, se Typ 1-diabetes.

Av miljöskäl bör insulinpennor för flergångsbruk användas i första hand. Engångspennor bör företrädesvis användas vid omständigheter som försvårar laddning av pennor, till exempel ålder och handikapp.

Vid typ 2-diabetes ger behandling med NPH-insulin samma minskning av HbA_{1c} som den långverkande insulinanalogen glargin (72, 82). Insulin glargin skiljer sig därför inte effektmässigt från NPH-insulin, men tycks ge något lägre förekomst av hypoglykemier under natten jämfört med NPH-insulin. Skillnad i risk för att drabbas av allvarlig hypoglykemi har däremot inte dokumenterats, och ej heller effekter på livskvalitet. Insulin degludek har inte jämförts med NPH-insulin men har visats ge samma minskning av HbA_{1c} som insulin glargin och en något lägre risk för nattliga

hypoglykemier (76). Behandlingskostnaden per dag för insulin glargin är omkring dubbelt så hög som för NPH-insulin, och ännu högre för insulin degludek. Underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma kostnadseffektiviteten. En koppling mellan behandling med långverkande insulinanaloger och utveckling av bröstcancer har diskuterats, men inga slutsatser kan för närvarande dras i frågan (129-131).

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård bör hälso- och sjukvården vid insulinbehandling av typ 2-diabetes välja NPH-insulin som förstahandsval vid otillfredsställande glukoskontroll med metformin med eller utan tillägg av sulfonylurea (72). Långverkande insulinanaloger kan vara ett alternativ vid upprepade nattliga hypoglykemier som gör att man inte når behandlingsmålet, eller inom hemsjukvården om det ger större flexibilitet kring läkemedelsadministrationen. Vid otillräcklig glukoskontroll med NPH-insulin kan behandling med tvåfasinsuliner eller flerdosregimer vara möjliga alternativ. Se Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen.se.

Annan samtidig behandling

Typ 2-diabetes är förenat med en upp till fördubblad mortalitetsrisk, huvudsakligen i hjärt-kärlsjukdom (132). Risken för hjärtinfarkt och stroke vid diabetes tilltar med längre sjukdomsduration, högre debutålder och långsiktigt otillräcklig glukoskontroll. Effekter av rökning, hyperkolesterolemi och högt blodtryck är additiva till den risk som diabetes i sig själv utgör. Tecken på njurskada i form av ökat albuminläckage i urin och/eller lågt GFR är den viktigaste markören för ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död vid diabetes.

Samtidig hjärt-kärlsjukdom är således vanligt hos patienter med typ 2-diabetes (72, 132). Förutom glukoskontroll är det viktigt att uppnå god blodtryckskontroll (målblodtryck < 140/85 mm Hg, och om diabetesnefropati föreligger < 130/80 mm Hg), dock med försiktighet vid neuropati/ortostatism och hos äldre. ACE-hämmare eller ARB är förstahandsmedel vid mikroalbuminuri. Statinbehandling är oftast indicerad.

Mineralreceptorantagonist

Mineralreceptorantagonisten finerenon (Kerendia) har i två större studier visat sig skydda mot försämring av njurfunktion respektive kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med kronisk njursjukdom, typ-2 diabetes och albuminuri.

FIDELIO-DKD- och FIGARO DKD-studierna undersökte effekten av finerenon jämfört med placebo avseende njur- samt kardiovaskulära effektmått hos vuxna patienter med kronisk njursvikt och typ-2 diabetes. Patienterna behandlades med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare. De med hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion och New York Heart Association klass II-IV exkluderades.

I FIDELIO-DKD randomiserades 5 734 vuxna patienter till finerenon eller placebo, under en mediantid på 2,6 år (133). Kvoten U-albumin (mg)/U-kreatinin (mmol) var >3 mg/mmol, och eGFR 25-75 mL/min/1,73m^2, och S-Kalium skulle vid

behandlingsstart vara ≤4,8 mmol/L. Patienter med eGFR på 25- < 60 ml/min/1,73m^2 gavs 10 mg finerenon per dag, medan de med eGFR ≥60 ml/min/1,73m^2 gavs 20 mg/dag. Dosen på 10 mg/dag kunde höjas till 20 mg/dag om S-Kalium var stabilt på ≤ 4,8 mmol/L och eGFR var stabilt. Behandlingen avbröts om S-Kalium steg över 5,5 mmol/L och återinsattes när den sjönk till ≤ 5,0 mmol/L.

Primärt effektmått i FIDELIO-DKD var en sammansättning av tid till första uppkomst av njursvikt (definierad som kronisk dialys eller njurtransplantation eller varaktig minskning av eGFR till < 15 mL/min/1,73 m^2 under minst 4 veckor), en varaktig minskning av eGFR på 40 % eller mer jämfört med baslinjen under minst 4 veckor eller njurrelaterad död (133). Det sekundära effektmåttet var en sammansättning av tid till första uppkomst av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt.

Det primära effektmåttet inträffade hos 17,8% för finerenon jämfört med 21,1 % för placebo, vilket var en statistiskt signifikant skillnad (133). Det sekundära effektmåttet var också signifikant skiljt, 13,0 % versus 14,8 %.

I FIGARO-DKD randomiserades 7 352 vuxna patienter till finerenon eller placebo, under en mediantid på 3,4 år (134). Dosen kunde, liksom i FIDELIO-DKD, justeras mellan 10 mg och 20 mg en gång dagligen, i huvudsak baserat på serumkaliumkoncentration. Kvoten U-albumin (mg)/U-kreatinin (mmol) var antingen 3–30 mg/mmol med eGFR 25–90 mL/min/1,73m^2, eller 30-500 mg/mmol med eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2. S-Kalium skulle vid behandlingsstart vara ≤ 4,8 mmol/L.

Primärt effektmått i FIGARO-DKD var en sammansättning av tid till första uppkomst av kardiovaskulär död, icke fatal hjärtinfarkt, icke fatal stroke eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt (134). Det sekundära effektmåttet var en sammansättning av tid till njursvikt, en varaktig minskning av eGFR på 40 % eller mer jämfört med baslinjen under minst 4 veckor eller njurrelaterad död.

Det primära effektmåttet inträffade hos 12,4 % för finerenon jämfört med 14,2 % för placebo, vilket var en statistiskt signifikant skillnad (134). Det sekundära effektmåttet var också signifikant skiljt, 13,0 % versus 14,8 %. Det var ingen skillnad beträffande det sekundära effektmåttet (9,5 % versus 10,8 %).

Gynekologi

Antikonception

Hormonläkemedel hämmar fortplantningen hos vattenlevande organismer redan vid mycket låga nivåer. Hormonläkemedel får **aldrig** spolas ner i toaletten, utan när läkemedlen ska kasseras, ska dessa alltid lämnas in till apotek för säker destruktion. Förskrivande läkare eller barnmorska ska i samband med förskrivning **alltid** informera användaren om detta.

Förstahandsval
Långverkande reversibla preventivmetoder (LARC)

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
levonorgestrel	spiral[1]	Jaydess, Kyleena, Mirena, Levosertone	lågdosgestagen
etonogestrel	implantat	Nexplanon	mellandosgestagen
kopparspiral	spiral[1]	Nova T380	medicinteknisk produkt

[1] Kan användas även av kvinnor som aldrig varit gravida.

Andrahandsval
Kombinerade p-piller

Substans	Varning	Produktnamn
levonorgestrel + etinylestradiol[1]		Anastrella 28 (monofas)
levonorgestrel + etinylestradiol[1]		Leverette (monofas)
levonorgestrel + etinylestradiol[1]		Levesia (monofas)
levonorgestrel + etinylestradiol[1]		Prionelle/Prionelle 28 (monofas)
levonorgestrel + etinylestradiol[1]		Rigevidoncont (monofas)

[1] Bland de kombinerade medlen bör i första hand ett monofasiskt lågdoserat medel med levonorgestrel, noretisteron eller norgestimat väljas eftersom dessa har satts i samband med lägst frekvens av den allvarligaste biverkan venös tromboembolism. Det är dock ibland motiverat att välja andra produkter utifrån patientpreferens och biverkningsprofil. I första hand rekommenderas preparat innehållande levonorgestrel på grund av lägst pris. Kombinerade monofasiska p-piller kan användas utan uppehåll för att minska menstruationsrelaterade besvär. Etinylestradiol är en miljöbelastande substans. Patienten bör instrueras att lämna överbliven/använd produkt till apotek.

Gestagenmetoder förutom LARC

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
desogestrel	tablett	generika[1]	mellandosgestagen
medroxiprogesteron	intramuskulär injektion	Depo-Provera[2]	högdosgestagen

[1] Cerazette bör undvikas eftersom denna produkt inte ingår i läkemedelsförmånen.
[2] Endast i undantagsfall hos patienter < 19 år, dvs när alla andra metoder är olämpliga, på grund av risk för minskad bentäthet.

Akut-p-piller

Substans	Produktnamn	Kommentar
levonorgestrel	NorLevo, Postinor eller generika	Inom 72 h, bäst effekt inom 24 h. Även receptfritt.

ulipristal	ellaOne	Inom 120 h. Även receptfritt.

Alternativt kan kopparspiral insättas.

Det har funnits en diskussion kring studiedata som antydde att effekten av akut-p-piller var sämre vid kroppsvikt ≥ 75 kg. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har dock bedömt att tillgängliga data inte är tillräckliga för att säkert stödja denna slutsats, och att akut-p-piller kan användas oberoende av kroppsvikten.

Pearl index

Preventivmetod	Pearl index vid perfekt användning (graviditeter per 100 kvinnoår)	Andel (%) kvinnor med oplanerad graviditet under första årets användning vid typisk användning
Ingen metod	85	85
P-stav	0,05	0,05
Hormonspiral	0,2	0,2
Kopparspiral	0,6	0,8
P-spruta	0,2	6
Kombinerade p-piller, p-plåster, p-ring	0,3	9
Mellanpiller (gestagen)	0,3	9
Minipiller (gestagen)	1,1	> 9
Pessar och spermiedödande gel	6	12
Manlig kondom	2	18
Avbrutet samlag - naturlig familjeplanering	3–5	22–24
Spermicider	18	40
Manlig sterilisering	0,10	0,15
Kvinnlig sterilisering	0,5	0,5

Pearl index för olika typer av preventivmetoder vid perfekt användning. Dessutom anges andel graviditeter (%) under första året vid typisk användning, estimerat från uppgifter till National Surveillance of Family Growth i USA. Källa: Preventivmetoder för antikonception – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Långverkande reversibla preventivmetoder, LARC

Långverkande reversibla preventivmetoder, även kallat LARC (long acting reversible contraceptives), innefattar p-stav samt hormon- och kopparspiral. Dessa metoder innebär minimal risk för användarfel och har därmed i praktiken samma effekt som vid perfekt användning. Dessa metoder rekommenderas i första hand då de har högst effektivitet och stor andel nöjda kvinnor (135). Kvinnan ska informeras om att det är det säkraste skyddet. Unga kvinnor har hög fertilitet och oftare svårare att

komma ihåg en metod som bygger på dagligt intag och ska ha den mest effektiva metoden för att undvika oönskad graviditet.

Hormonspiral

Till lågdoserade långverkande gestagenmetoder hör hormonspiralerna Mirena, Jaydess, Kyleena och Levosertone (136). De ger ett mycket högt graviditetsskydd och kan användas även av kvinnor som aldrig varit gravida.

P-stav

Subkutant implantat med etonogestrel (Nexplanon) är ett mellandoserat långverkande gestagenpreparat som också ger en hämning av ägglossningen med mycket hög effektivitet.

Kopparspiral

Kopparspiral är en T-formad plaststav som är lindad med koppar och placeras i livmodern. Kopparspiral kan sitta i upp till fem år. Kopparspiralen Nova T380 kan rekommenderas till i stort sett alla kvinnor oavsett om kvinnan varit gravid eller ej (137-139). Även yngre kvinnor kan använda spiralen om insättningen bedöms realistisk.

Riklig menstruationsblödning (ökar i genomsnitt 55 %), dysmenorré och ökad flytning är vanligt förekommande (138). Vid rikliga blödningar med kopparspiral kan tranexamsyran 500 mg 2 x 3 rekommenderas de dagar som blödningen är som störst (139). Behandling med NSAID (ibuprofen eller naproxen) kan övervägas som alternativ till tranexamsyra för att minska blödningsmängd och tas under 4–5 dagar med start vid blödningsdebut, eller om möjligt dagen före menstruationen. Tranexamsyran har en dosberoende effekt på blödningen, medan ibuprofen minskar inflammationen och därmed blödningen. NSAID är dock generellt inte lika effektivt som tranexamsyra.

Kombinerad hormonell antikonception

Etinylestradiol finns med på Region Uppsalas handlingsplan för miljöbelastande läkemedelssubstanser (140). Det finns således även miljömässiga fördelar med att välja LARC i första hand, se Långverkande reversibla preventivmetoder, LARC.

Kombinerade hormonella metoder omfattar kombinerade orala p-piller, p-plåster (transdermal kombinerad metod) och p-ring (vaginal kombinerad metod). Inget p-plåster eller p-ring är idag förmånsberättigat.

Risken för venös tromboembolism (VTE) ökar vid användning av alla typer av kombinerad hormonell antikonception och är störst under det första året för förstagångsanvändare (136). Risken för VTE ökar med ökande östrogendos men sammanhänger även med typen av gestagen. Risken för VTE är högre med p-piller innehållande desogestrel, gestoden, drospirenon (9–12 fall per 10 000 användare

årligen) liksom etonogestrel och norelgestromin (6–12 fall per 10 000 användare årligen) jämfört med p-piller som innehåller levonorgestrel, norgestimat och noretisteron (5–7 fall per 10 000 användare årligen) (141). För kombinerad hormonell antikonception med gestagenerna klormadinon, dienogest, nomegestrol och lynestrenol finns ännu inte tillräckligt med data för att uppskatta trombosrisk. Vid förstagångsförskrivning väljs därför i första hand ett monofasiskt lågdoserat p-piller med levonorgestrel, noretisteron eller norgestimat. Till den grupp som innehåller levonorgestrel hör Neovletta, Anastrella, Rigevidoncont, Leverette, Levesia och Prionelle. Neovletta är ej förmånsberättigat, och av de övriga är priset väsentligen jämförbart. Färre preparat innehåller norgestimat (Cilest och Amorest), vilka är dyrare än kombinerade preparat innehållande levonogestrel. Det finns inget godkänt kombinerat p-piller innehållande noretisteron på den svenska marknaden i dagsläget. Det finns sällan skäl att rekommendera högdoserade kombinerade p-piller.

Gestagenmetoder förutom LARC

Desogestrel i dosen 75 µg/dag för oralt bruk är ett mellandoserat preparat, det vill säga den aktiva gestagendosen är högre än i klassiska så kallade minipiller och leder till en hämning av ägglossningen, men dosen är lägre än den som vanligen ingår i kombinerade preparat (136).

Medroxiprogesteronacetat (Depo-Provera) ges som intramuskulär injektion 150 mg var tredje månad och räknas som ett högdoserat medel (136). Effektiviteten är mycket hög. Undersökningar av bentätheten hos unga kvinnor (< 19 år) som använt Depo-Provera har visat negativa effekter på benmassan, vilket kan leda till att dessa kvinnor inte uppnår förväntad peak bone mass (136). Därför bör Depo-Provera endast i undantagsfall, det vill säga när alla andra metoder är olämpliga, förskrivas till unga kvinnor. Även hos kvinnor äldre än 19 år som använt Depo-Provera under en längre tid (> 2 år) har man kunnat se en förlust av benmassa jämfört med icke-användare. Hos dessa kvinnor har man dock sett en snar återgång till normal benmassa efter avslutad användning. Depo-Provera bör endast användas för lång tids antikonception (> 2 år) när andra metoder är olämpliga. I nytta-riskvärderingen bör ingå en bedömning av förekomsten av riskfaktorer för osteoporos, till exempel kroniskt alkohol-/tobaksbruk, anorexia nervosa samt långtidsanvändning av andra läkemedel som kan minska benmassan såsom antiepileptika och glukokortikoider (142). Eftersom östrogenproduktionen bibehålls på en högre nivå med övriga gestagenpreparat är risken för benförlust med dessa preparat marginell (136).

Akut-p-piller

Intag av 1,5 mg levonorgestrel används för att förhindra oönskad graviditet efter ett oskyddat samlag hos kvinnor (136). Hela dosen bör tas samtidigt. Metoden utövar sin effekt genom att hämma eller förskjuta ägglossningen och påverkar inte endometriet och därmed inte en eventuell implantation. Akut-p-piller ska tas så snart som möjligt efter det oskyddade samlaget. Effekten minskar efter 24 timmar, men ett visst skydd kvarstår upp till 72 timmar. Sannolikheten för graviditet om akut-p-piller intas efter ett

oskyddat samlag är 0,4 % om dosen tas inom 24 timmar, 1,2 % om dosen tas under det andra dygnet och omkring 2,7 % under det tredje dygnet.

Ett alternativ till levonorgestrel är ulipristal (143). Ulipristal är en selektiv progesteronreceptormodulerare som binder till progesteron- och glukokortikoidreceptorn och har olika effekt beroende på när i menstruationscykeln behandlingen ges. Om läkemedlet ges mitt i follikelfasen förhindras follikeltillväxt och ägglossning medan endometriets mognad fördröjs när det ges efter ägglossningen i tidig lutealfas. Ulipristal 30 mg ska intas inom 120 timmar efter ett oskyddat samlag. Det har uppvisat effektivitet jämförbar med 1,5 mg levonorgestrel när det ges inom 72 timmar och något högre effektivitet än levonorgestrel när det ges inom 120 timmar.

I slutet av 2013 diskuterades studiedata som antydde att effekten av akut-p-piller var sämre vid kroppsvikt ≥ 75 kg (144, 145). Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har dock bedömt att tillgängliga data inte är tillräckliga för att säkert stödja denna slutsats, och att akut-p-piller kan användas oberoende av kroppsvikten (146).

Ett alternativ till akut-p-piller är insättning av kopparspiral (136). Kopparspiral kan sättas in upp till 120 timmar (fem dygn) efter ett oskyddat samlag och förhindrar nästan 99 % av graviditeter som annars skulle ha inträffat. Kopparspiralen kan sedan sitta kvar och användas som preventivmedel för att undvika oönskade graviditeter.

Avfallshantering hormonläkemedel

Hormonläkemedel hämmar fortplantningen hos vattenlevande organismer redan vid mycket låga nivåer (147). Därmed får hormonläkemedel **aldrig** spolas ut i avloppet, det vill säga aldrig spolas ner i toaletten, utan när läkemedlen ska kasseras ska dessa alltid lämnas in till apoteken som i sin tur skickar läkemedelavfallet vidare till förbränningsanläggningar för säker destruktion (148). Alla typer av hormonläkemedel ska lämnas till apoteken, vilket då även omfattar hormonplåster och ringar. När användaren lämnar in hormonläkemedlen till apoteket säkerställa att kasserade läkemedel hanteras och förbränns på ett miljösäkert sätt. Läkemedelsavfallet förbränns sedan i anläggningar som hanterar specialavfall, där en certifierad förbränningsteknik används som garanterar destruktion med minsta möjliga miljöpåverkan (149). Förskrivande läkare eller barnmorska ska i samband med förskrivning **alltid** informera användaren om ovanstående.

Dysmenorré

Substans	Produktnamn
ibuprofen	generika
naproxen	generika

Alternativen ovan är likvärdiga.

Diklofenak ska undvikas på grund av miljöbelastning.

NSAID är förstahandsval (150). Ingen säker skillnad i effektivitet mellan olika NSAID har påvisats. Diklofenak är svårnedbrytbart, toxiskt och har potential att ansamlas i djur och växter, och elimineras i liten utsträckning i reningsverk (140). Av detta skäl ska diklofenak undvikas. Ibuprofen och naproxen elimineras dock i hög utsträckning. Priset är jämförbart. Paracetamol i kombination med NSAID kan också prövas. Om de nya lågdoserade kombinerade p-pillren hjälper vid dysmenorré är otillräckligt studerat (151), men erfarenhetsmässigt är effekten ofta god (136). Klinisk erfarenhet talar också för att gestagenpreparat har god effekt.

För en diskussion angående säkerheten av NSAID, se vidare under Reumatiska sjukdomar.

Riklig menstruation

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Information
tranexamsyra	tablett	generika, t ex Cyklokapron	-
levonorgestrel	spiral	Jaydess, Kyleena, Mirena, Levosertone	även till yngre patienter
Kombinerade p-piller i monofas	tablett	enligt Antikonception	kombinerade p-piller ges kontinuerligt utan uppehåll

Tranexamsyran har en dosberoende effekt på blödningen.

Vid inslag av dysfunktionell blödningsrubbning i början och i slutet av den fertila perioden ges cykliskt gestagen, se Blödningsrubbningar och menstruationsförskjutning.

Behandling med NSAID (ibuprofen eller naproxen) kan övervägas som alternativ till tranexamsyra och tas under 4–5 dagar med start vid blödningsdebut, eller om möjligt dagen före menstruationen. NSAID kan minska inflammation i samband med menstruation och därmed minska blödningen. NSAID är dock generellt inte lika effektivt som tranexamsyra.

Det finns vetenskapligt stöd för terapeutisk effekt av tranexamsyra, levonorgestrelspiral och kombinerade p-piller (152-154). Tranexamsyra tabletter eller brustabletter doseras 1–1,5 g 3–4 gånger/dygn, max 6 g/dygn (152). Det kombinerade p-pillret Qlaira (estradiol + dienogest) är godkänt för behandling av riklig menstruationsblödning hos kvinnor utan organisk patologi som önskar antikonception. Läkemedlet är dock endast förmånsberättigat när andra kombinerade p-piller inte ger tillräcklig blödningsreduktion och där spiral med levonorgestrel inte är ett alternativ.

Även NSAID kan övervägas som behandling eller tilläggsbehandling mot riklig menstruation, men är generellt inte lika effektivt som tranexamsyra (155). NSAID kan minska inflammation i samband med menstruation och därmed minska blödningen. Behandling ges under 4–5 dagar med start vid blödningsdebut, eller om möjligt dagen före menstruationen (156).

Blödningsrubbningar och menstruationsförskjutning

Substans	Produktnamn	Information
medroxiprogesteron	Provera	främst vid längre tids upprepad eller kontinuerlig behandling
noretisteron	Primolut-Nor	vid mer krävande blödningsrubbningar och vid kortare tids cyklisk användning

Behandling med medroxiprogesteron/noretisteron har erfarenhetsmässigt god effekt vid blödningsrubbningar och vid önskan om menstruationsförskjutning. Noretisteron har erfarenhetsmässigt något bättre effekt än medroxiprogesteron. Noretisteron genomgår viss biokonversion till östrogener vilket kan öka risken för trombos (157-162).

Klimakteriebesvär

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder ges alltid östrogen i kombination med gestagen. Sekventiell behandling, där östrogen ges kontinuerligt med tillägg av gestagen i 12 dagar varje månad, rekommenderas till kvinnor som inte har slutat menstruera eller har haft senaste mens för mindre än ett år sedan. Efter ett år med sekventiell behandling kan man byta till kontinuerlig kombinerad behandling eller utglesad regim med östrogen kontinuerligt och gestagen i 14 dagar varannan till var tredje månad. Det går också bra att fortsätta med sekventiell behandling även efter första året. Lägsta östrogendos bör eftersträvas.

Vid borttagen livmoder ges behandling med enbart östrogen.

Transdermala beredningsformer har inte förknippats med ökad risk för venös tromboembolism och bör övervägas vid ökad trombosrisk, liksom hos patienter med aktuell gallsjukdom och hos patienter som förväntas ha försämrat gastrointestinalt upptag av steroider, till exempel efter fetmakirurgi eller vid ökad tarmpassage.

Hormonläkemedel hämmar fortplantningen hos vattenlevande organismer redan vid mycket låga nivåer. Hormonläkemedel får **aldrig** spolas ner i toaletten, utan när läkemedlen ska kasseras, ska dessa alltid lämnas in till apotek för säker destruktion. Förskrivande läkare eller barnmorska ska i samband med förskrivning **alltid** informera användaren om detta.

Enbart östrogen

Substans	Varning	Beredningsform	Produktnamn	Dos
östradiol		tablett	Femanest	1–2 mg
östradiol		tablett	Progynon	1–2 mg
östradiol		gel	Divigel	0,5–1 mg
östradiol		gel	Estrogel	0,75 mg
östradiol		plåster	Estradot[1]	25–100 µg/24 h
östradiol		spray	Lenzetto	1,53 mg

Rekommenderade produkter för behandling av klimakteriebesvär. Endast produkter som omfattas av läkemedelsförmånen ingår, om inte annat nämns.

[1] Estradot i styrkorna 25–37,5 µg/24 h är inte förmånsberättigade

Kombinationer, sekventiell behandling

Substans	Varning	Beredningsform	Produktnamn	Dos
östradiol + noretisteron		tablett	Novofem	1 mg/1 mg
östradiol + noretisteron		tablett	Femasekvens	2 mg/1 mg
östradiol + noretisteron		plåster	Sequidot	50 µg/250 µg

Rekommenderade produkter för behandling av klimakteriebesvär. Endast produkter som omfattas av läkemedelsförmånen ingår.

Kombinationer, kontinuerlig behandling

Substans	Varning	Beredningsform	Produktnamn	Dos
östradiol + noretisteron		tablett	Eviana	0,5 mg/0,1 mg
östradiol + noretisteron		tablett	Activelle, Cliovelle, Noresma	1 mg/0,5 mg
östradiol + noretisteron		tablett	Femanor	2 mg/1 mg
östradiol + noretisteron		plåster	Estalis	50 µg/250 µg
östradiol + medroxiprogesteron		tablett	Indivina	1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg

Rekommenderade produkter för behandling av klimakteriebesvär. Endast produkter som omfattas av läkemedelsförmånen ingår.

Enbart gestagen

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Dos
medroxiprogesteron	tablett	Provera	2,5–10 mg[1]
levonorgestrel	intrauterint inlägg	Mirena	20 µg/24 h

[1] I kontinuerlig regim används 2,5 mg (halv tablett) eller 5 mg, beroende på östrogendos. I sekventiell regim används 5–10 mg under 12 dagar varje månad alternativt i 14 dagar 4 gånger om året, så kallad utglesad regim.

Rekommenderade produkter för behandling av klimakteriebesvär. Endast produkter som omfattas av läkemedelsförmånen ingår.

Levnadsvanor

Kvinnor med klimakteriebesvär kan minska vasomotorsymtom och förbättra hälsorelaterad livskvalitet, inklusive sömn, med regelbunden muskelstärkande fysisk aktivitet och aerob fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet har även en positiv inverkan på andra risker relaterade till östrogenbrist – som benskörhet, utveckling av åderförkalkning och därmed ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Kvinnor som befinner sig i menopausen kan följa generella träningsråd och träningsprinciper, se Fysisk aktivitet.

Vid kvarvarande livmoder

Vid behandling av östrogenbristsymtom till kvinnor som har livmodern kvar bör östrogen och gestagen ges i kombination (163). Syftet med gestagentillägg vid östrogenbehandling hos kvinnor med livmodern kvar är att skydda endometriet och därmed minska risken för endometriecancer samt att kontrollera blödningar. Substitutionsbehandling med enbart östrogener ger upphov till en kraftigt ökad risk för endometriecancer. Gestagentillägg har visats reducera/upphäva överrisken för endometriecancer.

Kring menopaus, före eller upp till ett år efter – sekventiell behandling

Kvinnor som inte har slutat menstruera eller har haft senaste mens för mindre än ett år sedan rekommenderas sekventiell behandling, det vill säga östrogen kontinuerligt med tillägg av gestagen i 12 dagar varje månad (163). Denna regim ger bäst blödningskontroll eftersom de endogena östrogennivåerna då fortfarande är relativt höga och fluktuerande. Lägsta effektiva östradioldos bör eftersträvas och lämplig startdos är 1 mg peroralt, med beredskap att höja dosen om effekten är otillräcklig.

Mer än ett år efter menopaus – kontinuerlig kombinerad behandling

Efter ett år med sekventiell behandling är det lättare att styra blödningsmönstret med hjälp av behandlingen, och om kvinnan så önskar kan hon byta till kontinuerlig kombinerad behandling eller utglesad regim med östrogen kontinuerligt och gestagen i 14 dagar varannan till var tredje månad (163). Preferenserna för behandling kan variera. Om kvinnan vill fortsätta med sekventiell behandling även efter första året/åren är det naturligtvis inte något hinder.

Vid borttagen livmoder eller vid samtidig användning av gestagenspiral

Kvinnor som opererat bort livmodern eller samtidigt använder gestagenspiral ges enbart östrogen i form av estradiol 1–2 mg/dag (163). Endast den högst doserade

(initial frisättning 20 µg/24h) hormonspiralen, det vill säga Mirena, bör användas vid behandling av klimakteriebesvär.

Transdermala beredningsformer

Hormonbehandling peroralt i samband med menopaus (östrogen eller östrogen + gestagen) förknippas generellt med en cirka två gånger ökad risk för venös tromboembolism (164, 165). Östrogen givet peroralt genomgår förstapassage-metabolism i levern och påverkar koagulationssystemet i protrombostisk riktning. Transdermala beredningar absorberas direkt i blodbanan och har därmed inte samma påverkan. Transdermal hormonbehandling i samband med menopaus har inte förknippats med en ökad risk för venös tromboembolism. Kvinnor med riskfaktorer för venös tromboembolism, till exempel fetma, rökning, hereditet, och aktuella gallbesvär rekommenderas transdermal tillförsel av östrogen (163). Detta gäller även kvinnor som förväntas ha försämrat gastrointestinalt upptag av steroider, till exempel efter fetmakirurgi eller om kvinnan av någon anledning har ökad tarmpassage.

Perorala progesteroner

Utrogestan och Gepretix är perorala progesteronpreparat godkända för menopausal hormonbehandling, MHT, som tillägg till samtidig östrogenbehandling hos kvinnor med intakt livmoder. Syftet med progesterontillägget är att skydda mot endometriecancer. Utrogestan och Gepretix utgör alternativ till syntetiska gestagener, vilket är det som används som tillägg till östrogen vid konventionell MHT. Östrogen i kombination med progesteron verkar ha god effekt på menopausala vasomotorsymtom jämfört med placebo. Det finns begränsat underlag gällande studier som jämför effekt och säkerhet mellan progesteron och syntetiska gestagener vid MHT. Det är svårt att dra några slutsatser kring skillnader i säkerhetsprofilen gällande exempelvis risk för bröst- och endometriecancer då underlaget främst baseras på epidemiologiska studier, vilket gör resultaten osäkra. Sammantaget verkar progesteron jämförbart med gestagener. I nuläget ingår preparaten inte i läkemedelsförmånen, så fri prissättning gäller. Behandling bedöms kunna initieras inom primärvården.

För mer information, se Plats i terapin - Utrogestan, Gepretix, peroralt progesteron (regionuppsala.se).

Venös tromboembolism

Betydelsen av gestagentilläggets effekt på risken för venös tromboembolism är osäker på grund av stor heterogenitet i publicerade metaanalyser (163). Läkemedel med medroxyprogesteron tycks innebära högre risk för venös tromboembolism än läkemedel med andra gestagener.

Avfallshantering hormonläkemedel

Hormonläkemedel hämmar fortplantningen hos vattenlevande organismer redan vid mycket låga nivåer (147). Därmed får hormonläkemedel **aldrig** spolas ut i avloppet, det vill säga aldrig spolas ner i toaletten, utan när läkemedlen ska kasseras ska dessa alltid lämnas in till apoteken som i sin tur skickar läkemedelavfallet vidare till förbränningsanläggningar för säker destruktion (148). Alla typer av hormonläkemedel ska lämnas till apoteken, vilket då även omfattar hormonplåster och ringar. När användaren lämnar in hormonläkemedlen till apoteket säkerställa att kasserade läkemedel hanteras och förbränns på ett miljösäkert sätt. Läkemedelsavfallet förbränns sedan i anläggningar som hanterar specialavfall, där en certifierad förbränningsteknik används som garanterar destruktion med minsta möjliga miljöpåverkan (149). Förskrivande läkare eller barnmorska ska i samband med förskrivning **alltid** informera användaren om ovanstående.

Övrig läkemedelsbehandling

Fezolinetant

Veoza (fezolinetant) godkändes 2023 som behandling för måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) förknippade med menopaus och ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention (166). Subventionen gäller endast för patienter där hormonbehandling är kontraindicerad eller där menopausal hormonbehandling avbrutits av medicinska skäl.

Fezolinetant är en icke-hormonell selektiv neurokinin(NK3)-receptorantagonist som är den första läkemedelsubstansen i sin klass (167). Fezolinetant minskar värmevallningar och svettningar genom blockad av neurokinin B på specifika neuron som innerverar temperaturcentrum i hypothalamus, som blir hypertrofa vid minskade östrogennivåer.

Effekten av fezolinetant studerades i två randomiserade, placebokontrollerade dubbelblinda fas III-studier, vilka låg till grund för marknadsgodkännande (166-168). Studierna var identiskt utformade och utfördes på totalt 1 022 postmenopausala kvinnor under 12 veckor. Studiepopulationen bestod av menopausala kvinnor 40–65 år som i genomsnitt hade ≥ sju måttliga till svåra värmevallningar eller svettningar per dag. Exklusionskriterier var bland annat medicinsk behandling av VMS, odiagnosticerad vaginal blödning, tidigare malignitet (utom basalcellscancer), leversjukdom eller förhöjda transaminaser. Genomsnittsåldern i studiepopulationen var 54 år, 74 % hade BMI ≥ 25, 17 % var rökare och 20 % hade fått menopausal hormonbehandling tidigare.

De co-primära utfallsmåtten var förändring av frekvens och förändring av allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS (166, 167). Svårighetsgraden för varje episod skattades 1–3 (mild/medel/svår) och ett medelvärde räknades ut för dygnet. De kvinnor som fick fezolinetant hade signifikant större minskning av både frekvens och allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS, jämfört med placebobehandling.

Innan studiestart hade deltagarna cirka 11 VMS-episoder/dygn och allvarlighetsgrad av VMS på cirka 2,4 (166, 167). Efter 12 veckor hade antalet VMS-episoder/dygn minskat med -6,9 (SD 0,25) för fezolinetant 45 mg och -4,4 (SD 0,25) för placebo, vilket motsvarar en minskning av VMS-episoder på 63 % respektive 40 %. Minskningen i svårighetsgrad var -0,7 (SD 0,04) för fezolinetant 45 mg och -0,4 (SD 0,04) för placebo.

De sekundära utfallsmåtten inkluderade bland annat effekt på sömnkvalitet, men ingen statistisk skillnad kunde ses mellan behandlingsgrupperna (167).

Säkerhetsdata baseras på två fas II-studier och tre fas III-studier, som pågick upp till 52 veckor (166, 167). De vanligaste biverkningarna vid behandling med fezolinetant var lös avföring (3 %) och sömnsvårigheter (3 %). Förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) (tre gånger över normalgränsen) var vanligare vid behandling med fezolinetant än vid placebo (2,1 % respektive 1,0 % vid fezolinetant jämfört med 0,8 % resp. 0,4 % vid placebo). Även allvarliga fall av förhöjda levervärden och symtom som tydde på leverskada har observerats. Dessa var i allmänhet reversibla vid utsättning av behandlingen.

Leverprover måste kontrolleras innan behandling med fezolinetant påbörjas. Behandlingen ska inte inledas om ALAT eller ASAT är ≥ 2 gånger övre normalgränsen eller vid förhöjt totalt bilirubin.

Leverprover måste kontrolleras varje månad under de första tre månaderna av behandlingen, därefter regelbundet baserat på klinisk bedömning. Leverprover måste också kontrolleras vid symtom som tyder på leverskada. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på leverskada och uppmanas att omedelbart kontakta läkare om sådana uppstår.

Behandling ska sättas ut i följande situationer:

- Förhöjda nivåer av transaminaser som är ≥ 3 gånger övre normalgränsen med:
    - totalt bilirubin > 2 gånger övre normalgränsen ELLER
    - vid symtom på leverskada.
- Förhöjda nivåer av transaminaser > 5 gånger övre normalgränsen.

Övervakning av leverfunktion ska fortsätta tills värdena har normaliserats.

De biverkningar som oftast ledde till utsättning av fezolinetant var förhöjt ALAT (0,3 %) och sömnsvårigheter (0,2 %) (166, 167). Ingen signifikant negativ påverkan på bentäthet eller endometriesäkerhet har kunnat ses i studierna. Fezolinetant tolererades generellt väl.

Samtidig behandling med östrogenersättningspreparat har inte studerats och rekommenderas därför inte (166). Kvinnor som genomgår onkologisk behandling av bröstcancer eller andra östrogenberoende maligniteter har inte inkluderats i de kliniska studierna och behandling med fezolinetant rekommenderas inte för dessa patienter. Inte heller kvinnor som tidigare har behandlats för sådana maligniteter har

ingått i studier. Kontraindikationer är samtidig användning av måttliga eller starka CYP1A2-hämmare och vid misstänkt graviditet.

Läkemedelskommittén bedömer liksom Läkemedelsverket är att fezolinetant har en klinisk relevant effekt på vasomotoriska symtom. Effekten är dock begränsad till just VMS och förefaller vara något mindre uttalad är vid östrogenbehandling, men utgör ett värdefullt alternativ när östrogenbehandling inte kan användas. Allvarliga fall med leverskada har observerats efter marknadsintroduktionen. Leverprover måste kontrolleras innan behandling påbörjas och regelbundet under behandlingen.

För mer information, se Läkemedel - Veoza, fezolinetant - Plats i terapin (regionuppsala.se).

Levnadsvanor vid klimakteriebesvär

Kvinnor med klimakteriebesvär kan minska vasomotorsymtom och förbättra hälsorelaterad livskvalitet, inklusive sömn, med regelbunden muskelstärkande fysisk aktivitet och aerob fysisk aktivitet (169). Eftersom fysisk aktivitet även har en positiv inverkan på andra risker relaterade till östrogenbrist – som benskörhet, utveckling av åderförkalkning och därmed ökad risk för hjärt-kärlsjukdom – kan fysisk aktivitet i princip alltid rekommenderas till kvinnor i klimakteriet (163). Kvinnor som befinner sig i menopausen kan följa generella träningsråd och träningsprinciper (169), se Fysisk aktivitet.

Urogenital atrofi

Förstahandsval

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
estriol	vagitorier	Ovesterin	även receptfritt

Andrahandsval

Substans	Varning	Produktnamn	Information
estradiol[1]		Oestring	byts var 3:e månad

[1] Estradiol är en miljöbelastande substans. Patienten bör instrueras att lämna överbliven/använd produkt till apotek.

Vagifem med generika (estradiol[1]) är inte förmånsberättigade.

Patienter med bröstcancer
Patienter med bröstcancer bör i första hand behandlas med östrogenfria preparat som Replens eller Repadina Plus (170, 171). Om detta inte är tillräckligt kan följande prövas, i samråd med patientens onkolog:

- Hos patienter som behandlas med aromatashämmare: Blissel vaginalgel.

- Hos patienter med metastaserad bröstcancer eller hos de som behandlas med tamoxifen: Ovesterin eller Blissel.

Observera att sådan behandling är kontraindicerad enligt Fass, men rekommenderas i Svensk förening för obstetrik och gynekologi - råd för menopausal hormonbehandling, sfog.se samt i Understödjande behandling - Nationellt vårdprogram för bröstcancer, Regionalt Cancercentrum.se.

Besvär från underlivet och urinvägarna, såsom torrhet, klåda och sveda, vilka uppträder några år efter menopaus kan vara symtom på atrofi av slemhinnor i vagina och/eller uretra. Sådana besvär är oftast behandlingsbara med östrogen som i första hand bör ordineras som lokal (vaginal) behandling (172-175). Av kostnadsskäl rekommenderas i första hand estriolpreparat (Ovesterin vagitorier). Alternativa produkter finns, Blissel vaginalgel och Estrokad vagitorium, men dessa är inte förmånsberättigade. Vid otillräcklig effekt eller icke välfungerande behandling kan vaginala estradiolpreparat användas (Vagifem med generika, Oestring). Vagifem med generika är dock inte förmånsberättigade.

Candidavaginos

Substans	Beredningsform	Produktnamn
flukonazol	kapsel	generika

Akut candidavaginos

Behandling av akut candidavaginos utgörs enklast av flukonazol peroralt, 150 mg som engångsdos (175). Peroral behandling är betydligt lättare att genomföra, vilket motiverar denna administrationsväg i stället för lokalbehandling.

Kronisk candidavaginos

Kronisk candidavaginos definieras som mer än fyra skov per år, vilka bör diagnostiseras av läkare. Peroralt flukonazol 150 mg 1 tablett ges 1−2 gånger per vecka i 6 veckor (176). Kontrollera behandlingseffekten efter första dosen. Patienten ska vara besvärsfri under behandlingen, men recidiv förekommer. Alternativt kan flukonazol ges dagligen i dosen 50 mg under en till flera månader.

Bakteriell vaginos

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
klindamycin	vagitorier	generika, t ex Dalacin	-
klindamycin	vaginalkräm	Dalacin	-
metronidazol	vaginalgel	Zidoval	-
dekvalinium	vaginaltablett	Donaxyl	även receptfritt

Alternativen ovan är likvärdiga.

Behandlingen utgörs av klindamycin vagitorier i 3 dagar eller vaginalkräm i 7 dagar (177). Ett alternativ är metronidazol vaginalgel i 5 dagar (177, 178). Ytterligare ett alternativ är lokalbehandling med dekvalinium (Donaxyl) i 6 dagar (179). Dekvalinium är ett antibakteriellt och antiseptiskt ytaktivt medel som ökar bakteriecellernas permeabilitet, vilket leder till förlust av enzymaktivitet och celldöd. Absorptionen är försumbar efter vaginal tillförsel. Dekvalinium har visats ha väsentligen likvärdig effekt med lokalbehandling med klindamycin (179).

Hjärta-kärl

Angina pectoris

Anfallskupering

Substans	Beredningsform	Produktnamn
glyceryltrinitrat	spray	generika, t ex Nitrolingual
glyceryltrinitrat	buckaltablett	Suscard[1]

[1] Kan även användas situationsprofylaktiskt.

Underhållsbehandling

Substans	Beredningsform	Produktnamn
isosorbidmononitrat	depottablett, depotkapsel	generika
bisoprolol	tablett	generika
metoprolol	depottablett	generika
verapamil[2]	depottablett	Isoptin Retard
amlodipin/felodipin	tablett/depottablett	generika

[2] Kontraindicerat vid hjärtsvikt, se Fass.se.

Levnadsvanor vid kranskärlssjukdom

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med hjärt-kärlsjukdom, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid kranskärlssjukdom, se Fyss.se.

Symtom på angina pectoris och tecken på ischemi reduceras genom behandling med läkemedel som minskar syrebehovet i myokardiet och/eller ökar blodflödet till det ischemiska området (180). Vanliga läkemedel i denna kategori är beta-blockerare, kalciumantagonister och organiska nitrater.

Kortverkande nitrater

Kortverkande beredningar av nitroglycerin används vid attacker av angina pectoris och kan också användas situationsprofylaktiskt (180-182). Den smärtlindrande effekten är ett resultat av venös dilatation med minskad diastolisk återfyllnad av hjärtat och därav minskat intrakardiellt tryck, vilket ökar den subendokardiella perfusionen. Koronar vasodilatation och hämning av koronar vasospasm kan också bidra.

Första passagemetabolismen i levern av nitroglycerin är omfattande, medan absorption genom den orala slemhinnan är snabb och förbigår levern (180). Man får därmed en snabb symtomlindring av nitroglycerin. Buckala tabletter har längre effektduration och kan användas både för anfallskupering och situationsprofylaktiskt.

Långverkande nitrater

Behandling med långverkande nitrater reducerar frekvensen och svårighetsgraden av attacker av angina pectoris och kan öka den fysiska prestationsförmågan (180-182). Behandlingen är symtomatisk; studier av effekten efter hjärtinfarkt har ej påvisat någon effekt på prognosen (183, 184).

Betablockerare

Betablockerare har en väldokumenterad effekt beträffande prevention av symtom av angina pectoris och ischemi (180, 185, 186). Betablockerare reducerar syrebehovet i myokardiet genom att sänka hjärtfrekvensen och -kontraktiliteten, samt genom att sänka blodtrycket, vilket leder till ökad fysisk prestationsförmåga, minskad symtomatologi och minskat behov av kortverkande nitrater. Beta$_1$-selektiva blockerare har samma effekt som icke-selektiva blockerare och bör väljas i första

hand till följd av fördelar ur säkerhetssynpunkt (180). Beta$_1$-selektiva blockerare med god dokumentation vid angina pectoris är metoprolol, atenolol och bisoprolol. Då hjärtsvikt inte sällan förekommer samtidigt vid ischemisk hjärtsjukdom bör atenolol helst inte väljas i första hand, eftersom läkemedlet saknar modern dokumentation vid hjärtsvikt. Metoprolol och bisoprolol har väsentligen jämförbart pris.

Kalciumblockerare

Användning av kalciumblockerare är väletablerad vid angina pectoris (180, 185-187). Kalciumblockerare är en heterogen grupp av läkemedel som verkar vasodilaterande på koronarkärl och andra artärer genom att hämma inflödet av kalcium i glattmuskelceller. Icke-selektiva kalciumblockerare (verapamil och diltiazem) minskar också till viss del myokardkontraktiliteten, sänker hjärtfrekvensen och hämmar den AV-nodala överledningen, men är kontraindicerade vid hjärtsvikt och AV-block II/III. Långverkande kalciumblockerare (amlodipin) eller kortverkande kalciumblockerare i depotberedning är att föredra för att minimera fluktuationer i plasmakoncentration och kardiovaskulära effekter (188).

I CAMELOT-studien minskade amlodipin i motsats till enalapril behovet av sjukhusinläggning för angina pectoris jämfört med placebo, liksom behovet av revaskularisering under en uppföljningstid på 2 år (187). I den 10 veckor långa CAPE-studien medförde behandling med amlodipin jämfört med placebo en viss reduktion av tecken på ischemi registrerat genom Holter-EKG, liksom en minskad frekvens av attacker av angina pectoris och behov av nitroglycerin (189). Ett minskat behov av koronar bypass-kirurgi vid behandling med nifedipin sågs i ACTION-studien, även om inte den totala mortaliteten påverkades (190). Felodipin, diltiazem och verapamil har också god dokumentation (191-195). Effekten av kalciumblockerare är generellt sett jämförbar med den av beta-blockerare. Nifedipin är ej förmånsberättigad. Priset för diltiazem och verapamil är väsentligen jämförbart, liksom för amlodipin och felodipin.

Levnadsvanor vid kranskärlssjukdom

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med hjärt-kärlsjukdom, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Även snusning är direkt olämpligt vid behandling av kärlkramp (196). Nikotin försämrar kärlens elasticitet vilket motverkar medicineringen.

Personer med kranskärlssjukdom bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att minska kardiovaskulär mortalitet och sjukhusinläggning, samt öka kondition och muskelstyrka (197).

Hos patienter med kranskärlssjukdom skall man innan inledning av behandling med fysisk aktivitet göra en individuell riskbedömning för kardiovaskulär komplikation (197). Detta inkluderar genomgång av anamnes, status, symtom, riskfaktorer, fysisk aktivitet, EKG och blodtryck i vila och under arbetsprov, samt muskelfunktion. Vardaglig fysisk aktivitet kan dock påbörjas dessförinnan. Kranskärlssjukdomen ska dessutom vara optimalt medicinskt behandlad. Symtom som dyspné, yrsel och bröstsmärta ska föranleda avbrott av det aktuella träningspasset, och kontakt med behandlande läkare rekommenderas. Absoluta kontraindikationer är uttalad eller förvärrad kärlkramp, hemodynamisk påverkan på grund av exempelvis obehandlad hjärtsvikt, allvarliga hjärtrytmstörningar, liksom otillräckligt reglerad hypertoni och pågående infektion med allmänpåverkan.

Efter akut kranskärlssjukdom är det viktigt att den fysiska aktiviteten inleds så snart som möjligt, gärna inom en vecka (197). Träningen bör utföras som en del av ett teambaserat hjärtrehabiliteringsprogram, med direkt tillgång till läkare, tills individen uppnått stabilitet i sin sjukdom.

Regelbunden fysisk träning inom hjärtrehabilitering har visats sänka den relativa risken för hjärtdöd (197). Aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet utgör alltså nyckelkomponenter i ett hjärtrehabiliteringsprogram och ska därför erbjudas alla individer med kranskärlssjukdom. Träningen sker ofta i grupp inom sjukhusbaserad hjärtrehabilitering, men kan även kombineras med hemträning. Efter genomgången hjärtrehabilitering bör livslång fysisk aktivitet rekommenderas.

Hjärtsvikt

ACE-hämmare

Substans	Produktnamn
enalapril	generika
ramipril	generika, vid hjärtsvikt efter hjärtinfarkt

Angiotensinreceptorblockerare

Substans	Produktnamn
kandesartan	generika
losartan	generika

Alternativen ovan är likvärdiga.

Betablockerare

Substans	Beredningsform	Produktnamn
bisoprolol	tablett	generika
metoprolol	depottablett	generika
karvedilol	tablett	generika

Alternativen ovan är likvärdiga. Observera att karvedilol inte ska ges till patienter med astma eller annan respiratorisk sjukdom med inslag av bronkospasm, till exempel KOL.

Aldosteronantagonister

Substans	Produktnamn
spironolakton	generika
eplerenon	generika

Vid biverkningar i form av exempelvis gynekomasti är eplerenon ett alternativ till spironolakton. Eplerenon rekommenderas som förstahandsval till män < 75 år.

SGLT-2-hämmare

Substans	Produktnamn
dapagliflozin	Forxiga
empagliflozin	Jardiance

Alternativen ovan är likvärdiga. SGLT-2-hämmare rekommenderas av försiktighetsskäl ännu inte som förstahandsval till målgruppen mest sjuka och sköra äldre, läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Diuretika

Substans	Beredningsform	Produktnamn
furosemid	tablett, depottablett	generika

Övriga läkemedel

Behandling med Entresto (sakubitril + valsartan) kan övervägas hos patienter med NYHA-klass II–IV med LVEF ≤ 35 % med kvarstående symtom och behov av ytterligare behandling utöver basbehandling. Om behandling med Entresto övervägs bör patienten remitteras till specialist i kardiologi eller internmedicin.

Behandling av järnbrist vid kronisk hjärtsvikt

Intravenös behandling med järnkarboxymaltos (Ferinject) vid järnbrist (P-Ferritin < 100 µg/L eller P-Ferritin 100–300 µg/L och fP-transferrinmättnad < 20 %) hos patienter med kronisk hjärtsvikt med LV-EF < 45 % medför förbättrade symtom, ökad gångsträcka, förbättrad livskvalitet och minskad risk för hjärtsviktshospitalisering. För rutin om handläggning, se Hjärtsvikt - intravenös järnbehandling, Region Uppsala.se (pdf).

Äldre patienter

Anpassa doserna efter patientens förutsättningar såsom eventuellt försämrad njurfunktion, ortostatism och bradykardi med mera. ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare och diuretika kan vid behov sättas ut utan nedtrappning. Vid biverkningar av betablockare bör dosen om möjligt stegvis sänkas med en halvering av dosen med en veckas mellanrum. Vid risk för intorkning sätts ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, diuretika, SGLT-2-hämmare och digoxin ut temporärt. Läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Levnadsvanor vid hjärt-kärlsjukdom

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med hjärt-kärlsjukdom, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid hjärtsvikt, se Fyss.se.

Notera att patienter med hjärtsvikt löper ökad risk för malnutrition och att det är av största vikt att näringsbehovet tillgodoses.

ACE-hämmare

ACE-hämmare har mycket god dokumentation vid hjärtsvikt (198). I SOLVD-studien (199, 200) (mild–måttlig hjärtsvikt) minskade enalapril mortaliteten med 27 % (absolut riskreduktion 4,5 %, NNT = 22 för att förhindra ett dödsfall under en period av 41 månader), och i CONSENSUS-studien (201) sågs en minskad mortalitet motsvarande 40 % (absolut riskreduktion 18 %, NNT = 6 för att förhindra ett dödsfall under en period av 6 månader). En minskad mortalitet har också setts hos hjärtsviktspatienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt för kaptopril (202), ramipril (203), och lisinopril (204). Priset för kaptopril och lisinopril är högre än för enalapril och ramipril. Av de två senare, vars kostnad är densamma, har enalapril den mest omfattande dokumentationen (199-201), medan ramipril har god dokumentation hos hjärtsviktspatienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt. Perindopril är inte förmånsberättigat.

Vid rethosta som inte går över efter några veckor rekommenderas byte till angiotensinreceptorblockerare (ARB) (198).

Angiotensinreceptorblockerare

Ett flertal kontrollerade studier finns där ARB har prövats vid hjärtsvikt. I CHARM-Alternative medförde behandling med kandesartan en relativ riskreduktion för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av förvärrad hjärtsvikt på 23 % jämfört med placebo (absolut riskreduktion 7 %, NNT=14 för att förhindra ett fall under en period av 34 månader) (205). I VALIANT-studien, som inkluderade patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller både och efter en akut hjärtinfarkt, befanns behandling med valsartan vara likvärdig med kaptopril (206). En något sämre effekt sågs för losartan jämfört med kaptopril hos patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt i OPTIMAAL-studien (207), liksom hos patienter med hjärtsvikt i ELITE II-studien (208). I både OPTIMAAL och ELITE II användes dock en låg dos losartan (50 mg/dag), och i den senare HEAAL-studien befanns losartan i dosen 150 mg/dag vara effektmässigt signifikant bättre än i dosen 50 mg/dag (209). Väger man samman dessa resultat förefaller losartan 150 mg/dag vara ungefärligen jämförbart dokumenterad med valsartan vid kronisk hjärtsvikt. Valsartan är något dyrare än losartan och kandesartan. Eprosartan, irbesartan och telmisartan är inte godkända för behandling av hjärtsvikt.

Betablockerare

Betablockerarna bisoprolol, metoprolol (210) och karvedilol (211) har väldokumenterad effekt vid NYHA I–IV (198). I studierna CIBIS II (212), COPERNICUS (213) och MERIT-HF (214), vilka studerade effekten av bisoprolol, karvedilol respektive metoprolol, sågs minskad mortalitet motsvarande en relativ riskreduktion på 34 % i alla tre studier efter 1 års behandling. Den absoluta riskreduktionen var cirka 4 % (NNT = 23 för att förhindra ett dödsfall under en period av 1 år) vid mild–måttlig hjärtsvikt (212, 214), och cirka 7 % (NNT = 14) vid svår hjärtsvikt (213). Jämförande studier mellan preparaten saknas. Av bisoprolol, metoprolol och karvedilol är bisoprolol och metoprolol billigast. Karvedilol tas ändå upp på listan på grund av god dokumentation. Atenolol rekommenderas inte vid hjärtsvikt då preparatet saknar modern dokumentation på denna indikation.

Aldosteronantagonister

Spironolakton eller eplerenon rekommenderas som tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling vid NYHA II–IV (198, 215). I en stor kontrollerad studie (RALES) har man sett effekt både på morbiditet och mortalitet av spironolakton 25 mg/dag hos denna patientgrupp motsvarande en relativ riskreduktion för död på 30 % under en 2-årsperiod (NNT = 9) (216). Liknande resultat har setts för eplerenon hos patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt och sänkt vänsterkammarfunktion (217) och hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA II) (218). Indirekta jämförelser talar för att eplerenon har mindre könshormonella bieffekter än spironolakton men några direkta jämförelser är inte gjorda, så ej heller vad avser effekterna på mortalitet och morbiditet. Priset är högre för eplerenon och spironolakton rekommenderas därför i första hand. Eplerenon kan dock vara ett

alternativ vid biverkningar av spironolakton såsom gynekomasti, och rekommenderas före spironolakton hos män under 75 års ålder.

Digoxin

Digoxin har en positiv effekt på antalet sjukhusinläggningar vid NYHA III–IV hos patienter med sinusrytm, men påverkar inte mortaliteten (219), såvida inte serumkoncentrationen överskrider 1,4 nmol/L, vilket har associerats med en ökad mortalitet (220). Hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt med samtidigt förmaksflimmer kan digoxin också användas i frekvensreglerande syfte (198). Digoxin kan även användas i akutskedet för att kontrollera ett snabbt förmaksflimmer och kan övervägas hos patienter med okompenserad hjärtsvikt innan behandling med betablockad har påbörjats (198). För långtidsbehandling är dock betablockad, eventuellt tillsammans med digoxin, att föredra för frekvensreglering hos patienter med hjärtsvikt och samtidigt förmaksflimmer.

Med tanke på en sjunkande njurfunktion är digitalisbehandling associerad med en ökad risk för allvarliga biverkningar hos de mest sjuka äldre. Man bör kontrollera s-digoxin minst en gång per år och vid eventuellt försämrad njurfunktion. S-digoxin bör som en försiktighetsåtgärd ligga under 1,0 nmol/L för denna målgrupp som lätt försämras i sin njurfunktion (221).

Diuretika

Diuretika har funnits sedan 1950-talet, men morbiditet- och mortalitetsstudier vid hjärtsviktsbehandling saknas (222). Diuretika används för symtomlindring och intermittent självbehandling vid pulmonell och systemisk vätskeretention (222-224). Efter symtomförbättring bör lägsta möjliga dos eftersträvas. Vanligen används loopdiuretika framför tiaziddiuretika på grund av deras starkare vätskedrivande effekt (223). Av de tre tillgängliga loopdiuretika furosemid, torasemid och bumetanid är furosemid billigast.

Neprilysinhämmare

Sakubitril är en neprilysinhämmare som tillsammans med valsartan ingår i läkemedlet Entresto (225). Läkemedlet är avsett för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion. Entresto verkar genom samtidig hämning av neprilysin och renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Neprilysinhämningen leder till ökade mängder natriuretiska peptider. Via cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP) kan detta motverka den neurohormonella aktiveringen, som leder till vasokonstriktion, nedsatt glomerulär filtrationshastighet och renalt blodflöde, natriumretention och remodellering, med fibros och hypertrofi, i samband med hjärtsvikt. Eftersom neprilysinhämmare även kan minska nedbrytningen av angiotensin II måste behandlingen kombineras med RAAS-blockad, i form av valsartan i Entresto. På grund av den ökade risken för angioödem får Entresto aldrig ges tillsammans med ACE-hämmare.

I huvudstudien (PARADIGM-HF) jämfördes Entresto med ACE-hämmaren enalapril med avseende på kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt (225). Totalt ingick 8442 patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA-klass II–IV och reducerad ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %, senare ändrad till ≤ 35 %). Primärt effektmått var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. Patienter med systoliskt blodtryck < 100 mm Hg, allvarlig njurfunktionsnedsättning (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) och allvarlig leverfunktionsnedsättning inkluderades inte och prospektiva studier av dessa patienter har inte gjorts. Annan hjärtsviktsbehandling var tillåten och innan patienterna deltog i studien var de väl behandlade med standardterapi i form av ACE-hämmare/ARB (> 99 %), betablockerare (94 %), aldosteronantagonister (58 %) och diuretika (82 %). Femton procent hade utrustats med implanterbar defibrillator. Medelåldern var 64 år och 19 % var 75 år eller äldre. Vid randomiseringen bedömdes 70 % av patienterna ha hjärtsvikt NYHA-klass II, 24 % klass III och 0,7 % klass IV. Patienterna var tvungna att avbryta pågående behandling med ACE-hämmare eller ARB och de randomiserades till antingen Entresto 97 mg/103 mg (n = 4 209) eller enalapril 10 mg (n = 4 233) två gånger dagligen. Medianbehandlingstiden var 24 månader.

Risken för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning var lägre för Entresto (21,8 %) jämfört med enalapril (26,5 %), det vill säga en absolut riskreduktion på 4,7 % (225). Den absoluta riskreduktionen var 3,1 % för enbart kardiovaskulär död och 2,8 % för enbart den första sjukhusinläggningen. De vanligaste biverkningarna var hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion.

Man bör observera att BNP inte är en lämplig biomarkör för hjärtsvikt hos patienter som behandlas med Entresto, eftersom BNP är ett neprilysinsubstrat (225). Neprilysin är även inblandat i kroppens reglering av amyloid-beta-peptid i hjärnan. Ansamling av amyloid-beta-peptid är associerad till utveckling av Alzheimerdemens. En liknande mekanism skulle även kunna bidra till utveckling av åldersrelaterad makuladegeneration. Ovanstående effekter har inte påvisats i de genomförda studierna, men uppföljningstiden är kort.

Behandling med Entresto bör hanteras av specialist i kardiologi eller internmedicin, och kan komma i fråga hos patienter med NYHA-klass II–IV med LVEF ≤ 35 % med kvarstående symtom och behov av ytterligare behandling utöver basbehandling (226).

Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) hämmare

SGLT2-hämmarna dapagliflozin och empagliflozin är godkända för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt, såväl systolisk som diastolisk. Rekommendationen från europeiska kardiologföreningen utökades 2023 till att även omfatta patienter med lindrigt nedsatt och bevarad systolisk vänsterkammarfunktion.

I studien DAPA-HF randomiserades 4 744 patienter med hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion (EF ≤40%) till behandling med dapagliflozin eller placebo under en mediantid av 18 månader (105). Cirka 42 % av patienterna hade diabetes.

Primärt effektmått var en komposit av förvärrad hjärtsvikt (sjukhusinläggning eller sjukvård med behov av intravenös behandling) eller kardiovaskulär död. Detta inträffade hos 16,3 % för dapagliflozin jämfört med 21,2 % för placebo, vilket var statistiskt signifikant ($p < 0,001$). Det var ingen skillnad för patienter med eller utan diabetes (105, 106). Detta innebär att 31 patienter måste behandlas i ett år för att undvika ett utfall. I begreppet kardiovaskulär död ingick även död på grund av hjärtsvikt, och det saknas uppgifter om hur fördelningen såg ut i fråga om dödsorsaker.

I studien EMPEROR randomiserades 3 730 patienter med hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammarfunktion (EF ≤40%) till behandling med empagliflozin eller placebo under en mediantid av 16 månader (107). Cirka 50 % av patienterna hade diabetes. Primärt effektmått var en komposit av sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt eller kardiovaskulär död. Detta inträffade hos 19,4 % för empagliflozin jämfört med 24,7 % för placebo, vilket var statistiskt signifikant. Detta innebär att 25 patienter måste behandlas i ett år för att undvika ett utfall.

En gynnsam effekt av dapagliflozin och empagliflozin vid EF >40% har också visats. I studien EMPEROR-Preserved randomiserades 5988 patienter med hjärtsvikt med EF >40% till behandling med empagliflozin eller placebo under en mediantid på cirka 26 månader (227). Cirka 50% av patienterna hade diabetes. Primärt effektmått var en komposit av kardiovaskulär död eller sjukhusvård på grund av hjärtsvikt. Detta inträffade hos 13,8% för empagliflozin jämfört med 17,1% för placebo, vilket var statistiskt signifikant. Effekten drevs i huvudsak av en lägre risk för sjukhusvård för hjärtsvikt. Effekten var densamma hos patienter med eller utan diabetes.

I studien DELIVER randomiserades 6263 patienter med hjärtsvikt med EF >40% till behandling med dapagliflozin eller placebo under en mediantid på cirka 2,3 år (228). Cirka 45% av patienterna hade diabetes. Primärt effektmått var en komposit av förvärrad hjärtsvikt (sjukhusvård eller akutbesök) eller kardiovaskulär död. Detta inträffade hos 16,4% för dapagliflozin jämfört med 19,5% för placebo, vilket var statistiskt signifikant. Effekten drevs i huvudsak av en lägre risk för sjukhusvård för förvärrad hjärtsvikt. Effekten var densamma hos patienter med eller utan diabetes.

Behandling med dapagliflozin eller empagliflozin rekommenderas som basbehandling till patienter med hjärtsvikt med reducerad EF (HFrEF, EF ≤40%), hjärtsvikt med lindrigt reducerad EF (HFmrEF, EF 41-49%), och hjärtsvikt med bevarad EF (HFpEF, EF ≥50%) (229). För rekommendationer kring SGLT-2-hämmare hos de mest sjuka och sköra äldre, läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Levnadsvanor vid hjärtsvikt

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med hjärt-kärlsjukdom (230), se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges också hög prioritet för fysisk träning hos patienter med kronisk hjärtsvikt (215), se Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, Socialstyrelsen.se.

Man bör regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor. Man bör också notera att patienter med hjärtsvikt har svårt att få i sig den näring som behövs på grund av illamående och nedsatt matlust, som kan bero på venstas i mag-tarmkanalen (231). Ödem försämrar upptaget av kroppens näringsämnen vilket kan leda till malnutrition. Det är av största vikt att näringsbehovet tillgodoses.

Personer med kronisk hjärtsvikt bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att förbättra myokardfuktion och minska sjukhusinläggning, förbättra livskvalitet, öka kondition och muskelstyrka/uthållighet, öka inspiratorisk muskelstyrka, samt förbättra gångsträcka och fysisk funktion (232).

Den aeroba och muskelstärkande fysiska aktiviteten bör förskrivas vid en hjärtrehabiliteringsenhet och utföras inom specialistsjukvården eller vid speciellt certifierade primärvårdsenheter och i kombination med hemträning (232). Behandling med fysisk aktivitet ska föregås av en optimerad farmakologisk hjärtsviktsbehandling och behandling av bakomliggande orsak till hjärtsvikten. Innan behandling inleds, görs en individuell riskbedömning för kardiovaskulär komplikation vid fysisk aktivitet. Denna innefattar en kardiologisk bedömning av samsjuklighet och arbetsprov med EKG.

Vid nytillkomna symtom och tecken i samband med fysisk träning såsom grav dyspné, yrsel och/eller bröstsmärta eller avvikande hjärtfrekvens, rytm- eller blodtrycksförändring ska den fysiska träningen avbrytas (232).

Efter genomgången fysisk träning inom hjärtrehabiliteringen bör individer med kronisk hjärsvikt ånyo testas på samma vis som innan träningsperiodens start (232). Livslång fysisk träning med regelbunden uppföljning rekommenderas.

Frekvensreglerare vid förmaksflimmer

Betablockerare

Substans	Beredningsform	Produktnamn
metoprolol	depottablett	generika
bisoprolol	tablett	generika

Kalciumantagonister

Substans	Beredningsform	Produktnamn
verapamil[1]	tablett	generika
verapamil[1]	depottablett	Isoptin Retard

[1] Kontraindicerat vid hjärtsvikt, se Fass.se.

Läs mer i Förmaksflimmer, klinisk handläggning, Region Uppsala.se (pdf).

Vanliga läkemedel för detta användningsområde är betablockerare, kalcium-antagonister av icke-dihydropyridintyp och digoxin (233). Som långtidsbehandling vid samtidig hjärtsvikt är betablockad, eventuellt tillsammans med digoxin, att föredra för frekvensreglering. Betablockerare har i flera studier visats vara effektiva och säkra vid långtidsbehandling (234-238). De är särskilt användbara vid högt adrenergt påslag och vid samtidig myokardischemi. Då hjärtsvikt kan förekomma samtidigt med förmaksflimmer bör atenolol helst inte väljas i första hand, eftersom läkemedlet saknar modern dokumentation vid hjärtsvikt. Bland de övriga har bisoprolol och metoprolol lägst pris. Verapamil och diltiazem är effektiva frekvensreglerare vid både akut och kroniskt förmaksflimmer men bör undvikas hos patienter med systolisk hjärtsvikt på grund av deras negativa inotropa effekt (233). Den kliniska erfarenheten är bäst för verapamil. Priset är jämförbart.

Digoxin har en frekvensreglerande effekt i vila men ej vid ansträngning (198). Digoxin kan användas i akutskedet för att kontrollera ett snabbt förmaksflimmer (198). Som långtidsbehandling hos patienter med hjärtsvikt kan digoxin också användas i kombination med betablockad om betablockad ensamt är otillräckligt. Med tanke på en sjunkande njurfunktion är digitalisbehandling associerad med en ökad risk för allvarliga biverkningar hos de mest sjuka äldre. Man bör kontrollera S-digoxin minst en gång per år och vid eventuellt försämrad njurfunktion. S-digoxin bör som en försiktighetsåtgärd ligga under 1,0 nmol/L hos de mest sjuka äldre som lätt försämras i sin njurfunktion (221).

Riktlinjer för behandling av förmaksflimmer i Region Uppsala finns i Förmaksflimmer, klinisk handläggning, Region Uppsala.se (pdf).

Hypertoni

Patienter med högt blodtryck ska genomgå en basalutredning för att undersöka om det föreligger hypertensiv organskada och/eller hög risk för hjärt-kärldöd. Dessa patienter ska läkemedelsbehandlas snarast, då de har störst nytta av läkemedelsbehandling. För personer utan känd hjärt-kärlsjukdom eller diabetes kan skattning av den sammanvägda kardiovaskulära risken göras med hjälp av SCORE2-algoritmen, se bakgrundsdokumentation om hyperlipidemi.

Motsvarande algoritm för patienter med diabetes finns på Riskmotorer för typ 1 och typ 2 diabetes, Nationella diabetesregistret.nu.

Levnadsvanor

Alla hypertoniker ska behandlas med åtgärder kring levnadsvanor, oavsett om läkemedel behövs som tillägg. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med hypertoni, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid hypertoni, se Fyss.se.

Läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling vid hypertoni bör i första hand utgöras av en ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare, ett tiaziddiuretikum i lågdos och/eller en kalciumantagonist. De flesta bör inleda behandlingen med en fast kombination av två av dessa läkemedel; de undantag där inledande monoterapi rekommenderas är hos lågriskpersoner med grad 1-hypertoni, och hos äldre, sköra patienter. Fasta kombinationer kan dock vara olämpligt hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av svårigheter med dosanpassning. Nästa steg är trippelbehandling med alla tre läkemedelsgrupper. Ortostatiskt blodtryck bör alltid kontrolleras vid behandling av äldre patienter, läs mer i Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Observera att patienter med afrikanskt ursprung generellt svarar sämre på ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare och företrädesvis bör behandlas med tiaziddiuretikum och/eller kalciumantagonist. ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare kan ges som tilläggsbehandling.

ACE-hämmare

Substans	Produktnamn
enalapril	generika
enalapril + hydroklortiazid	generika
ramipril	generika
ramipril + hydroklortiazid	generika

Enalapril och ramipril är likvärdiga alternativ.

Angiotensinreceptorblockerare

Substans	Produktnamn
losartan	generika
losartan + hydroklortiazid	generika
kandesartan	generika
kandesartan + hydroklortiazid	generika

Losartan och kandesartan är likvärdiga alternativ.

Diuretika

Substans	Produktnamn
hydroklortiazid	generika
bendroflumetiazid	generika
hydroklortiazid + amilorid	generika

Hydroklortiazid och bendroflumetiazid är likvärdiga alternativ. Låg dosering av hydroklortiazid och bendroflumetiazid är att föredra för att undvika metabola biverkningar: hydroklortiazid 12,5–25 mg/dag, bendroflumetiazid 2,5 mg/dag. Elektrolytstatus följs regelbundet. Kombinationsbehandling med amilorid kan ges vid hypokalemi, men observera risken för hyperkalemi om patienten samtidigt behandlas med ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare. Vid njurfunktion motsvarande GFR < 30 mL/min rekommenderas inte behandling med tiaziddiuretika då det är osäkert om preparaten har effekt. Furosemid kan då vara ett alternativ.

Kalciumantagonister

Substans	Produktnamn
amlodipin	generika
felodipin	generika

Alternativen ovan är likvärdiga. Lerkanidipin kan vara ett alternativ hos patienter som utvecklar ankelödem som biverkning av kalciumantagonist.

Tilläggsbehandling

Substans	Produktnamn
spironolakton	generika
doxazosin	generika
bisoprolol	generika
metoprolol	generika

Spironolakton, och i andra hand doxazosin eller en betablockerare, är alternativ som tilläggsbehandling vid svårbehandlad hypertoni som inte kontrolleras av övriga rekommenderade läkemedel. Betablockerare har en plats främst vid samtidig förekomst av andra tillstånd, till exempel som alternativ vid planerad graviditet, eller vid arytmier, hjärtsvikt eller samtidig migrän. Eplerenon är ett alternativ vid intolerans för spironolakton, såsom gynekomasti.

Alla patienter med högt blodtryck ska genomgå en basalutredning som syftar till att undersöka om det föreligger hypertensiv organskada och/eller hög risk för hjärt-kärldöd. Dessa patienter ska behandlas med läkemedel snarast, då de har störst nytta av läkemedelsbehandlingen. Åtgärder kring ohälsosamma levnadsvanor bör alltid ingå vid behandling av hypertoni (239, 240), oavsett om läkemedel behövs som tillägg. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot

ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med hypertoni (230), se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor samt vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

För personer utan känd hjärt-kärlsjukdom eller diabetes kan skattning av den sammanvägda kardiovaskulära risken göras med hjälp av SCORE-algoritmen, heartscore.org eller via Kalkylator för kardiovaskulär risk, Internetmedicin.se.

Motsvarande algoritm för patienter med diabetes finns på Riskmotorer för typ 1 och typ 2 diabetes, Nationella Diabetesregistret.se.

Levnadsvanor

Patienter med hypertoni bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att sänka både det systoliska och diastoliska blodtrycket. Fysisk aktivitet i minst fyra veckor sänker blodtrycket cirka 9/5 mm Hg hos individer med hypertoni (239). En enstaka episod av fysisk aktivitet sänker blodtrycket akut, så kallad post-exercise hypotension. Upprepade tillfällen av fysisk aktivitet är därför en strategi för att sänka blodtrycket, men för att uppnå bestående trycksänkning måste träningen vara regelbunden. Livslång regelbunden fysisk aktivitet rekommenderas.

Kontakt med fysioterapeut, för individanpassad fysisk aktivitet, rekommenderas för individer med samtidig hjärt-kärlsjukdom, efter undersökning av läkare (239).

Läkemedelsbehandling

I genomsnitt sänker de olika blodtrycksmedicinerna blodtrycket lika mycket. Det är oftast mer effektivt att sänka blodtrycket genom att kombinera två eller flera läkemedel från olika klasser i låg eller måttlig dos än att ge ett enskilt läkemedel i hög dos (132, 241). Eventuella skillnader mellan läkemedelsklasserna beträffande metabola effekter är underordnat god blodtryckssänkning.

Vid behandling av hypertoni bör man i första hand välja en ACE-hämmare/ angiotensinreceptorblockerare, ett tiaziddiuretikum i lågdos och/eller en kalciumantagonist (241). De allra flesta bör inleda behandlingen med en fast kombination av två av dessa läkemedel för att snabbare nå adekvat blodtryckskontroll och minska risken för kardiovaskulära komplikationer; de undantag där inledande monoterapi rekommenderas är hos lågriskpersoner med grad 1-hypertoni, respektive hos äldre, sköra patienter. Nästa steg är trippelbehandling med alla tre läkemedelsgrupper. Betablockerare har en plats främst vid samtidig förekomst av vissa andra tillstånd, se Betablockerare.

Observera att patienter med afrikanskt ursprung generellt svarar sämre på ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare och företrädesvis bör behandlas med tiaziddiuretikum och/eller kalciumantagonist. ACE-hämmare/ angiotensin-receptorblockerare kan ges som tilläggsbehandling (241, 242).

Generika finns inom alla läkemedelsgrupper. Detta gör att priserna på läkemedlen är relativt låga.

ACE-hämmare

ACE-hämmare är väldokumenterade vid behandling av hypertoni (132). Samtliga ACE-hämmare har likvärdig effekt (243, 244). För att harmonisera med de läkemedel som används vid hjärtsvikt rekommenderas enalapril eller ramipril. Dessa är även billigare än övriga alternativ.

Angiotensinreceptorblockerare

Angiotensinreceptorblockerare (ARB) har i jämförande studier med ACE-hämmare likartade effekter på regress av vänsterkammarmassa och motverkande av progressiv njurskada vid hypertoni (132). Indirekta jämförelser talar för att ARB och ACE-hämmare förhindrar kardiovaskulära händelser lika effektivt vid behandling av hypertoni. Hosta är en vanlig biverkning av ACE-hämmare men ovanlig vid behandling med ARB. Generiskt losartan eller kandesartan rekommenderas i första hand när en ARB övervägs till följd av det lägsta priset. ACE-hämmare och ARB bör inte ges samtidigt vid behandling av hypertoni på grund av ökad risk för biverkningar, främst hypotension och försämrad njurfunktion.

Diuretika

Tiaziddiuretika har en omfattande dokumentation (132, 245-250). Tiazidbehandling av hypertoni bör ske med låga doser för att optimera balansen mellan blodtryckssänkning och metabola effekter. Metabola biverkningar är sällsynta vid låg dosering om 12,5–25 mg/dygn för hydroklortiazid och 2,5 mg/dag för bendroflumetiazid.

De två tiaziddiuretika som är tillgängliga på den svenska marknaden, hydroklortiazid och bendroflumetiazid, har jämförbart pris. Hydroklortiazid har mer omfattande dokumentation, men stor behandlingstradition föreligger för bendroflumetiazid.

Tiaziddiuretika förefaller motverka osteoporos, vilket kan vara betydelsefullt hos äldre kvinnor (132). Hypokalemi är en vanlig biverkning varför elektrolytstatus ska följas regelbundet. Tiazider kan med fördel kombineras med ACE-hämmare, varigenom ytterligare blodtryckssänkande effekt kan uppnås och eventuella negativa effekter på elektrolyter och även glukosomsättning kan minskas (132). Flera kombinationspreparat med ACE-hämmare + tiaziddiuretika liksom losartan/kandesartan + tiaziddiuretika är tillgängliga.

Kombinationsbehandling med amilorid är ett alternativ vid hypokalemi (244) om kombinationsbehandling med ACE-hämmare/ARB inte är motiverat. Kombination av både amilorid och ACE-hämmare/ARB innebär hög risk för hyperkalemi, varför sådan behandling kräver noggrann monitorering av S-kalium (251). Vid njurfunktion motsvarande GFR < 30 mL/min rekommenderas inte behandling med tiaziddiuretika då det är oklart om preparaten har effekt hos denna patientgrupp (252).

För loopdiuretika såsom furosemid finns ingen dokumentation avseende effekt på morbiditet och mortalitet (132). Denna klass av diuretika har dock en plats som alternativ till tiaziddiuretika vid sänkt njurfunktion motsvarande GFR < 30 mL/min.

Under 2018 rapporterade Läkemedelsverket om risk för basalcellscancer och skivepitelcancer (ej malignt melanom) i samband med långtidsbehandling med hydroklortiazid (253, 254). Patienter som förskrivs hydroklortiazid bör därför rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden. Exponeringen för solljus och UV-ljus bör begränsas så långt det är möjligt. Behandlingen bör omprövas hos patienter som tidigare har haft hudcancer. Om samma risk föreligger för andra tiaziddiuretika är okänt. Skyddseffekten på hjärt-kärlhändelser bedöms vida överväga denna möjliga risk.

Kalciumantagonister

Kalciumantagonister är kärlvidgande läkemedel med snabbt insättande effekt (132). Biverkningar relaterade till kärlvidgningen är relativt vanliga och dosberoende. Inom klassen kärlselektiva kalciumantagonister är dokumentationen avseende morbiditet och mortalitet bäst för dihydropyridinerna amlodipin (187, 245, 249, 255-257) och felodipin (248, 258, 259). Ankelödem är en vanlig biverkning av kalciumantagonister. Om patienten får ankelödem kan lerkanidipin vara ett alternativ. Lerkanidipin har förknippats med lägre risk för denna biverkning (260, 261).

Under 2013 publicerades en fall-kontrollstudie som fann ett samband mellan bröstcancer och långtidsanvändning av kalciumantagonister (262). Två epidemiologiska studier rapporterade redan på 1990-talet en ökad risk för all form av cancer (263) respektive bröstcancer (264) vid användning av kalciumantagonister. Efterföljande större fall-kontroll- och kohortstudier kunde dock inte bekräfta associationen (257, 265, 266). Tre randomiserade kliniska prövningar med upp till 5 års uppföljning kunde inte heller bekräfta sambandet (257, 265, 266).

Än så länge kan inga generella rekommendationer göras beträffande behandling med kalciumantagonister hos kvinnor med anledning av ovanstående. Det eventuella sambandet med bröstcancer måste först bekräftas, till exempel genom stora populationsbaserade studier som kopplar samman data om läkemedelsförskrivning med cancerregister. Det finns inte heller någon känd mekanism för hur kalciumantagonister skulle påverka utvecklingen av cancer som kan styrka sambandet.

Tilläggsbehandling

Betablockerare

Betablockerare sänker hjärtfrekvensen och minskar hjärtats kontraktilitet (244). Undersökningar tyder på att de har en något sämre skyddseffekt vid hypertoni, främst beträffande stroke, än övriga blodtryckssänkare (132, 241, 244, 267). Betablockerare har, särskilt i kombination med diuretika, oönskade metabola effekter, framför allt

avseende glukosomsättning, och ökar risken för typ 2-diabetes. De har mycket god dokumentation för behandling av arytmier, efter hjärtinfarkt och vid hjärtsvikt, och blir ofta aktuella vid sekundär prevention. Vid primär prevention är de främst aktuella i kombinationsbehandling när det är svårt att nå blodtrycksmålet, eller när annan samtidig indikation föreligger, till exempel efter hjärtinfarkt, hjärtsvikt, migrän, arytmi. För att harmonisera med rekommendationerna för hjärtsvikt, frekvensreglering vid förmaksflimmer och angina pectoris rekommenderas bisoprolol eller metoprolol.

Alfareceptorblockerare och aldosteronantagonister

Dessa läkemedel är ofullständigt dokumenterade avseende effekter på kardiovaskulär sjuklighet och död vid hypertoni men kan användas som tilläggsbehandling vid svårbehandlad hypertoni som inte kontrolleras av övriga rekommenderade läkemedel (132, 241). Den blodtryckssänkande effekten är likartad med övriga läkemedelsklasser. De saknar negativa metabola effekter och kan användas som tilläggsmedel eller vid särskilda skäl.

Doxazosin

Doxazosin är en selektiv antagonist av alfa$_1$-adrenoceptorer lokaliserade i blodkärlen (244). Alfa$_1$-adrenoceptorer förmedlar noradrenalins kärlsammandragande effekt, och blodtrycket sänks således genom minskat kärlmotstånd. Som basbehandling vid hypertoni har doxazosin uppvisat sämre resultat beträffande strokeprevention och förekomst av hjärtsvikt än klortalidon, lisinopril och amlodipin (268, 269). Data tyder dock på att detta inte gäller vid tilläggsbehandling med doxazosin (190). Doxazosin är ett alternativ som tilläggsbehandling vid svårbehandlad hypertoni som inte kontrolleras av övriga rekommenderade läkemedel. Det subventioneras vid högt blodtryck endast för patienter som först provat andra läkemedelsklasser.

Spironolakton

Aldosteronantagonisten spironolakton är ett alternativ som tilläggsbehandling vid svårbehandlad hypertoni som inte kontrolleras av övriga rekommenderade läkemedel, och rekommenderas i europeiska riktlinjer som förstahandsalternativ bland tilläggsbehandlingar vid terapiresistent hypertoni (241). Spironolakton har visats ha en blodtryckssänkande effekt som tilläggsbehandling (270). Gynnsamma effekter på sjukligheten hos patienter med hjärtsvikt har visats, men mortalitetsdata och effekt på hjärt-kärlsjukdom vid behandling av hypertoni saknas (244). Vid försämrad njurfunktion kan aldosteronantagonister leda till för höga kaliumhalter i kroppen, vilket kan ge upphov till allvarliga störningar av hjärtats rytm. Kaliumhalterna måste därför alltid kontrolleras även vid samtidig behandling med diuretika. Eplerenon är ett alternativ vid intolerans för spironolakton, såsom gynekomasti (241).

Hyperlipidemi

De vanligaste typerna av hyperlipidemi är hyperkolesterolemi, orsakat av ett högt LDL-kolesterol i plasma och hypertriglyceridemi, orsakat av höga triglycerider i plasma.

Levnadsvanor

Mer hälsosamma levnadsvanor ingår alltid som första steg i behandlingstrappan vid hyperlipidemi. En bedömning av tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor ska därför göras hos dessa patienter. Använd frågor om levnadsvanor för att identifiera risk. Om behov identifieras ska kvalificerade åtgärder vidtas, med hög prioritet enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer (prioritet mellan 1 och 3). Om osunda levnadsvanor föreligger erbjuds stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Aerob fysisk träning och aktivitet ökar HDL-kolesterol och sänker triglycerider i plasma. LDL-kolesterol kan påverkas positivt vid hög träningsdos. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid blodfettsrubbningar, se Fyss.se. Hälsosamma matvanor med en hög andel grönsaker, frukt, fullkorn och fibrer, samt mjuka matfetter och fisk har en positiv inverkan på lipidprofilen. Smör, grädde, feta charkprodukter, samt högt sockerintag bör undvikas. För mer detaljerade rekommendationer se Livsmedelsverkets kostråd. Kostråden - hitta ditt sätt, Livsmedelsverket.se

Läkemedelsbehandling

Initiering av och intensiteten med vilken lipidsänkande behandling ska ske baseras på personens samlade hjärt-kärlrisk. Hjärt-kärlrisken skattas med hjälp av riskskattningsinstrument och risknivåer och beskrivs närmare i bakgrundsdokumentationen på Rekommenderade läkemedel, Region Uppsala.se.

Substans	Produktnamn
atorvastatin	generika
rosuvastatin	generika

Alternativen ovan är likvärdiga.

Vid nyinsättning rekommenderas atorvastatin, normalt i dosen 40–80 mg/dag, eller rosuvastatin, normalt i dosen 20–40 mg/dag. Skillnaden mot simvastatin är dock inte så stor att byte av välfungerande behandling med simvastatin bör ske om patienten har uppnått målnivå för LDL-kolesterol. Beakta risken för läkemedelsinteraktioner och vissa individuella faktorer (såsom njur- och leverfunktion, etniskt ursprung). Se Fass före insättning samt vid tillägg av eller pågående annat systemiskt administrerat läkemedel.

Ezetimib i dosen 10 mg/dag som tillägg till statinbehandling vid primärprevention till patienter med primär hyperkolesterolemi (icke-familjär och heterozygot familjär) samt vid sekundärprevention bör övervägas om patienten inte når uppställda mål

för LDL-kolesterol. Ezetimib kan även ges i monoterapi till patienter som inte tolererar en statin eller där statinbehandling anses olämplig.

Hos patienter som är optimerade avseende övriga riskfaktorer såsom levnadsvanor, blodtryck och blodsocker med mycket hög kardiovaskulär risk kan behandling med PCSK9-hämmande läkemedel (monoklonala antikroppar eller ”short interfering” RNA) övervägas som tredje linjens behandling. Dessa läkemedel ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin. Vid uttalad isolerad hypertriglyceridemi är behandling med fibrat förstahandsval, av vilka rekommenderas fenofibrat (Lipanthyl), tillsammans med intensiv livsstilsintervention och i förekommande fall behandling av metabola sjukdomar såsom icke-reglerad diabetes eller insulinresistens. Hos patienter som har en kombinerad dyslipidemi med höga nivåer av både LDL-kolesterol och triglycerider utgör statiner förstahandspreparat, men om inte tillräcklig effekt på triglyceridnivån erhålls kan tilläggsbehandling med fibrat initieras.

Statinintolerans

Statinintolerans innebär oacceptabla biverkningar vid statinbehandling. Den vanligaste typen är myalgi. Denna är vanligen bilateral, engagerande proximala muskelgrupper och uppträder oftast inom veckor till månader efter behandlingsstart eller dosjustering. Vid utsättning eller dossänkning brukar symtomen minska eller gå i regress efter 2–6 veckor. För mer information om diagnosticering och handläggning av symtom som misstänks orsakas av statinbehandling, se bakgrundsdokumentationen på Rekommenderade läkemedel, Region Uppsala.se.

För råd kring lipidsänkande behandling av äldre patienter, se Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Riskskattning

Målet för lipidnivån vid behandling, företrädesvis LDL-kolesterol eller non-HDL-kolesterol, bör styras av den totala kardiovaskulära risken (271, 272). Ju högre risk patienten bedöms ha, desto intensivare bör åtgärderna vara.

Det tidigare rekommenderade kardiovaskulära riskskattningsinstrumentet baserades på SCORE-algoritmen vilken beräknade tioårsrisken för kardiovaskulär död. Den reviderade SCORE2-algoritmen beräknar i stället tioårsrisken för dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke hos till synes friska personer i åldern 40–69 år vars riskfaktorer är obehandlade eller har varit stabila i många år (271, 272).

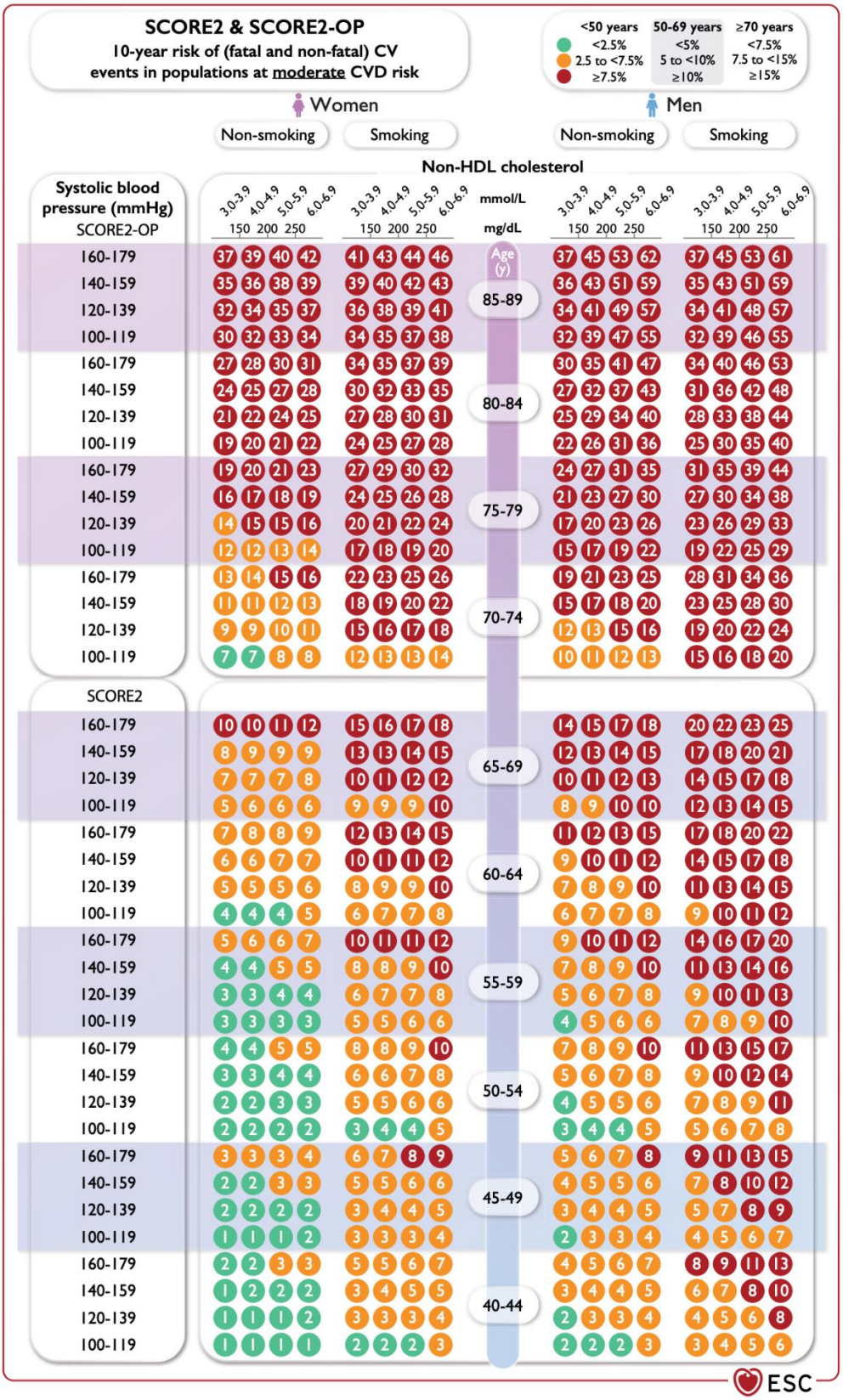
Algoritmen SCORE2-OP som uppskattar 5- och 10-årsrisken för dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke hos till synes friska personer från 70 år och uppåt. Algoritmerna utgår från kön, ålder, rökning, systoliskt blodtryck och non-HDL-kolesterol (271). Non-HDL-kolesterol beräknas mycket enkelt: totalkolesterol – [minus] HDL-kolesterol och svaras automatiskt ut i journalsystemet vid beställning av totalkolesterol och HDL-kolesterol. Det finns alltmer evidens för non-HDL-kolesterol

som riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom, då den approximerar den totala koncentrationen av aterogena lipoproteinpartiklar i blodet genom att, likt apolipoprotein B, inkludera aterogena triglyceridrika partiklar som inte inkluderas i LDL-kolesterolfraktionen.

Nedanstående tabell visar värden för non-HDL-kolesterol och apolipoprotein B som motsvaras av vanligt förekommande målnivåer för LDL-kolesterol:

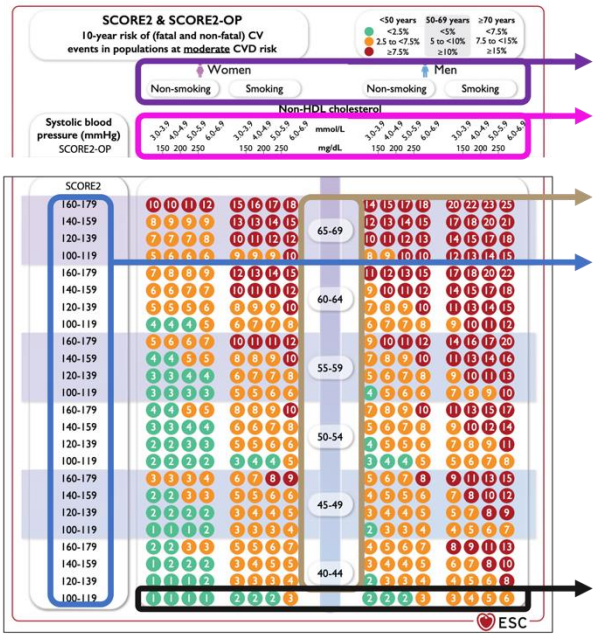
LDL-kolesterol	**Non-HDL-kolesterol**	**Apolipoprotein B**
2,6 mmol/L	3,4 mmol/L	1 g/L
1,8 mmol/L	2,6 mmol/L	0,8 g/L
1,4 mmol/L	2,2 mmol/L	0,65 g/L

Nedan återfinns SCORE2-algoritmen för 10-årsrisken för patienter i medelrisländer, såsom Sverige. Denna riskstratifiering är till för patienter utan etablerad kärlsjukdom eller andra högrisktillstånd som diabetes, familjär hyperkolesterolemi eller njursvikt. Algoritmen gäller inte för gravida kvinnor. Patienter med etablerad kärlsjukdom har generellt mycket hög kardiovaskulär risk, se text om riskgrupper nedan. Dessa patienter riskskattas inte med riskskattningsalgoritmer och de behöver aktiv behandling av samtliga riskfaktorer, inklusive aterogena lipider.



SCORE2- och SCORE-OP-algoritmerna med uppskattad tioårsrisk för dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke hos personer 40–69 år respektive ≥ 70 år i medelriskländer, såsom Sverige. Från 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

Så här använder du tabellen:



Använd tabellen såhär:

Välj kolumngrupp utifrån patientens kön och rökstatus

Hitta exakt kolumn utifrån patientens non-HDL-kolesterol:
$= totalkolesterol - HDL\text{-}kolesterol$

Välj radgrupp utifrån patientens ålder

Hitta exakt rad utifrån patientens systoliska blodtryck

Siffran i ringen motsvarar tioårsrisken för dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke.
Grön färg motsvarar låg till måttlig risk
Orange färg motsvarar hög risk
Röd färg motsvarar mycket hög risk

Enligt europeiska riktlinjer för behandling av dyslipidemi kategoriseras följande riskgrupper (271, 272):

- Mycket hög risk.
- Hög risk.
- Låg–måttlig risk.

Mycket hög risk – behandling av riskfaktorer rekommenderas generellt[1]:

- Etablerad kärlsjukdom (tidigare hjärtinfarkt, instabil angina, stabil angina, kranskärlsrevaskularisering [bypasskirurgi, ballongvidgning/PCI], stroke, TIA eller perifer kärlsjukdom [till exempel claudicatio]), signifikanta plack i kranskärl eller karotider, diagnosticerade kliniskt eller via avbildande tekniker, till exempel angiografi, datortomografi.
- Diabetes mellitus med tecken på organskada eller förekomst av minst tre andra riskfaktorer (till exempel rökning, hypertoni, hyperkolesterolemi) eller diabetes typ 1 i mer än 20 år.
- Moderat eller uttalad kronisk njursjukdom (GFR < 30 mL/min/1,73 m^2).
- Familjär hyperkolesterolemi med etablerad kranskärlssjukdom eller annan riskfaktor.
- Till synes frisk person med SCORE2-risk ≥ 7,5 % om < 50 år, ≥ 10 % om mellan 50–69 år samt ≥ 15 % om ≥ 70 år[1] (röd färg i SCORE2-tabellen).

Hög risk – behandling av riskfaktorer bör övervägas:

- Uttalad stegring av en enskild riskfaktor, särskilt triglycerider > 8 mmol/L, LDL-kolesterol > 4,9 mmol/L eller blodtryck ≥ 180/110 mm Hg.
- Familjär hyperkolesterolemi utan andra riskfaktorer.
- Diabetes mellitus utan följande: organpåverkan, duration ≥ 10 år eller annan riskfaktor.
- Moderat kronisk njursjukdom (GFR 30–59 mL/min/1,73 m^2).
- Till synes frisk person med SCORE2-risk 2,5– < 7,5 % om < 50 år, 5– < 10 % om mellan 50–69 år samt 7,5– <15 % om ≥ 70 år[1] (orange färg i SCORE2-tabellen).

Låg-måttlig risk - Behandling av riskfaktorer rekommenderas generellt inte:

- Patienter med välkontrollerad diabetes tillsammans med följande: duration <10 år, ingen organpåverkan samt utan annan riskfaktor.
- Till synes frisk person med SCORE2-risk < 2,5 % om < 50 år, < 5 % om mellan 50–69 år samt < 7,5 % om ≥ 70 år[1] (grön färg i SCORE2-tabellen).

[1] Lipidsänkande behandling till till synes friska patienter från 70 år och uppåt har rekommendationen ”kan övervägas” i senaste europeiska sekundärpreventiva riktlinjerna.

Endast kategorier med [1] skattas med SCORE2 eller SCORE2/OP.

Målvärden

Patienter < 70 år med mycket hög risk, samt patienter med etablerad kärlsjukdom oavsett ålder rekommenderas nå ett målvärde på < 1,4 mmol/L LDL-kolesterol och minst 50 % sänkning från sin obehandlade nivå. För patienter ≥ 70 år med mycket hög risk men utan etablerad kärlsjukdom finns inga målvärden, och lipidsänkande behandling kan övervägas utifrån patientens riskfaktorer.

Patienter < 70 år med hög risk rekommenderas nå ett målvärde på < 1,8 mmol/L LDL-kolesterol och minst 50 % sänkning från sin obehandlade nivå. För patienter ≥ 70 år med hög risk finns inga etablerade målvärden, och lipidsänkande behandling kan övervägas utifrån patientens riskfaktorer.

Statiner

Statiner är den bäst dokumenterade läkemedelsgruppen inom kategorin lipidsänkare. Statiner verkar genom att hämma HMG-CoA-reduktas, det enzym som katalyserar det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen (132). Den minskade syntesen av kolesterol leder utöver en lägre koncentration av LDL-kolesterol i plasma sekundärt till ett ökat antal LDL-receptorer på levercellsytan. Detta leder till en ökad internalisering av cirkulerande LDL-kolesterol med lägre LDL-kolesterolnivå som

följd. Det finns också ett visst stöd för att statiner kan ha andra effekter som motverkar uppkomsten och konsekvenserna av ateroskleros.

Vid hyperkolesterolemi kan statiner på ett dosberoende sätt sänka plasmakolesterol med upp till 50 % (132). Denna sänkning beror framför allt på en reduktion av LDL-kolesterol med upp till 70 %. Triglyceriderna reduceras beroende på utgångsvärde. Personer med normala triglyceridnivåer får en reduktion med cirka 10–20 %, medan personer med förhöjda triglyceridnivåer kan nå upp till en 40 %-ig reduktion av dessa. HDL-kolesterol kan stiga med mellan 5–10 %.

Olika statiner sänker LDL-kolesterol olika mycket, med störst effekt för rosuvastatin, följt av atorvastatin och därefter simvastatin, och sist pravastatin och fluvastatin (273, 274). Det finns inga övertygande data som talar för att en viss statin är bättre än en annan vad avser kardiovaskulär morbiditet och mortalitet när de används i doser som sänker LDL-kolesterol lika mycket (275), men mest dokumentation finns för simvastatin, atorvastatin, pravastatin, och rosuvastatin samt för patienter som genomgått njurtransplantation, för fluvastatin (132, 271). Resultat av meta-analyser tyder på att effekten är beroende på graden av reduktion av LDL-kolesterol (271).

Priserna för generiskt atorvastatin, rosuvastatin och simvastatin är jämförbara. Eftersom atorvastatin och rosuvastatin sänker LDL-kolesterol likvärdigt eller mer än simvastatin, är båda förstahandsval. Simvastatin i dosen 80 mg/dag bör undvikas på grund av förhöjd risk för myopati/rhabdomyolys (271, 276). Dubblering av en statindos, exempelvis atorvastatin från 40 till 80 mg/dag, medför endast en begränsad ytterligare sänkning av LDL-kolesterol med motsvarande cirka 6 % varför det i många fall kan vara mer fördelaktigt att lägga till ezetimib till en medelhög statindos än att använda maximal statindos.

Vid valet mellan atorvastatin och rosuvastatin bör beaktas att rosuvastatin behöver dosanpassas efter njurfunktion och till patienter med asiatiskt ursprung (277), samt att läkemedlen har olika interaktionsprofiler.

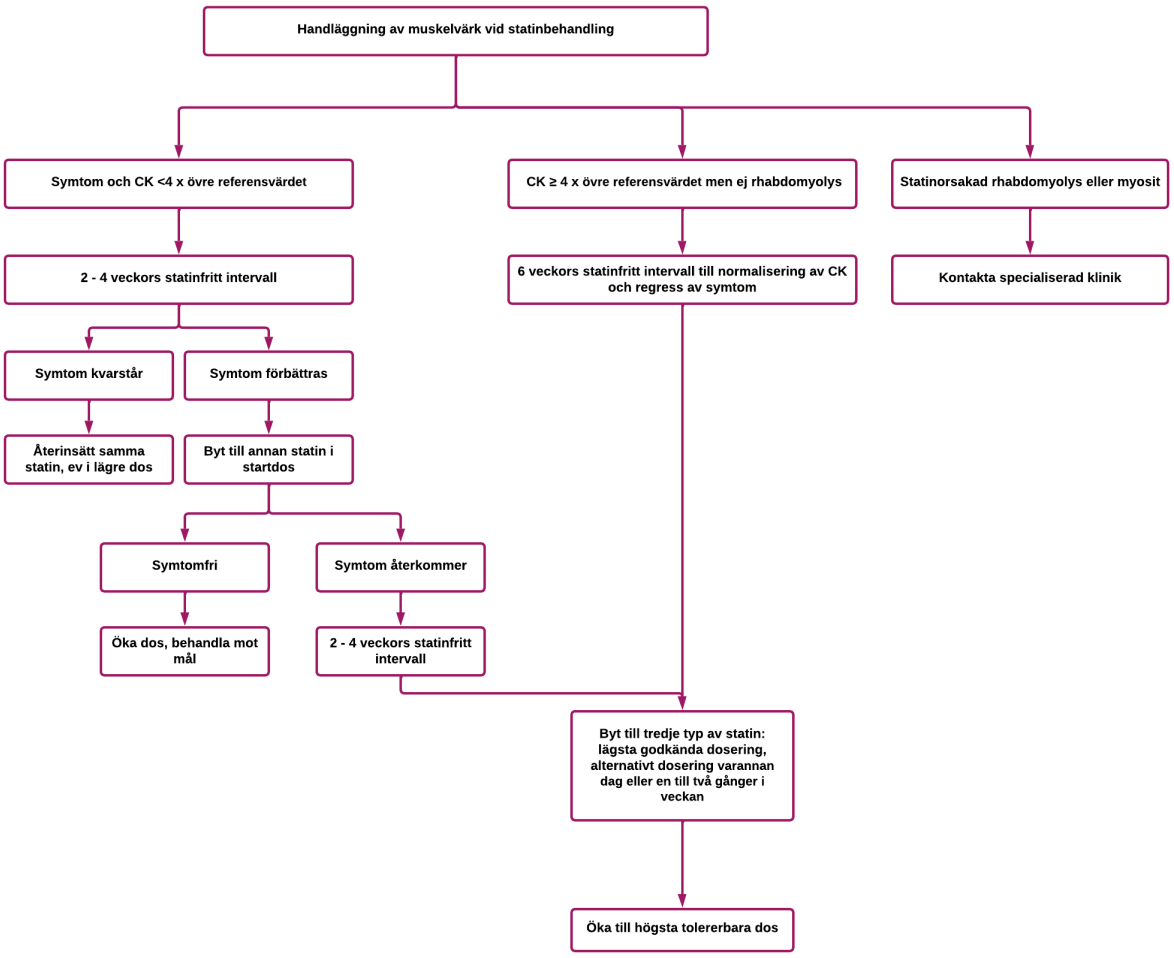
Statiner utgör förstahandsval vid hyperlipidemier, i synnerhet hyperkolesterolemi, och kombineras med fördel med ezetimib.

Statinintolerans

Maximalt tolererad statinbehandling definieras i litteraturen som den högst tolererade dosen och doseringsintervallet av en statin, inkluderande om patienten inte tolererar någon som helst dos av någon statin. Rekommenderade måldoser bör eftersträvas i möjligaste mån. Statinintolerans innebär oacceptabla biverkningar som går över/minskar efter utsättning/dossänkning och återkommer vid återinsättning/dosökning. Generellt ska tre olika statiner ha provats, med försök till upptrappning. Långsam upptrappning sker i små steg med 1–2 månaders intervall eller längre beroende på grad av symtom, från lägsta godkända dosering (278, 279). Ett alternativ till dossänkning kan vara att glesa ut doseringsintervallet, till exempel dosering varannan dag eller en till två gånger i veckan. Byte mellan statiner kan ske med ett statinfritt intervall (washout) på 2–4 veckor vid muskelsymtom och CK-

stegring < 4 x ULN (ULN, upper level of normal = övre gränsen för normala referensvärdet) (271). Vid muskelsymtom och CK ≥ 4 x ULN sker detta via en washout på 6 veckor tills CK har normaliserats och symtomen gått i regress. Den vanligast förekommande biverkningen vid statinbehandling är myalgi (SAMS, statin associated muscle symptoms) som framför allt är bilateral och engagerar proximala muskelgrupper. SAMS uppträder vanligen inom några veckor till månader efter behandlingsstart eller dosjustering och går i regress 2–6 veckor efter utsättning (280). I en studie på 60 patienter som tidigare avslutat statinbehandling på grund av biverkningar, fick deltagarna omväxlande placebo eller aktiv behandling med statin (281). Man fann att 90 % av de rapporterade biverkningarna även sågs under perioden som patienten fick placebo. I ytterligare en studie av 200 patienter med samma studieupplägg var förekomsten av muskelsymtom lika vanligt under behandling med statin som placebo (281). Denna så kallade nocebo-effekt talar för att de upplevda biverkningarna inte alltid är kopplade till statinbehandlingen och att det ofta går bra att återuppta behandlingen.

Flödesschema över handläggning av statinintolerans:



Ezetimib

Ezetimib förhindrar upptaget av kolesterol i tunntarmen genom en ofullständigt känd verkningsmekanism (132). Ezetimib i monoterapi har måttlig effekt och sänker LDL-kolesterol med i genomsnitt 19 % oavsett utgångsnivå. Läkemedlet är godkänt i kombination med statin vid hyperkolesterolemi när enbart statinbehandling inte givit adekvat effekt eller i monoterapi där statiner är olämpliga eller inte tolereras. Det är även godkänt som tillägg till diet vid homozygot familjär sitosterolemi, samt för att minska risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärlssjukdom som har akut koronart syndrom i sjukdomshistorien.

Vid kombinationsbehandling med en låg dos statin och ezetimib adderas effekten av sänkning av LDL-kolesterol och den blir jämförbar med effekten av enbart statin i hög dos (132). Kombinationen ezetimib och simvastatin uppvisade i studien ENHANCE (patienter med familjär hyperkolesterolemi) ingen minskning av intima-mediatjocklek på karotisartären jämfört med enbart simvastatin, trots lägre LDL- och CRP-nivåer (282). Dock ifrågasätts numera kopplingen mellan intima-mediatjocklek och graden av kärlsjukdom/ateroskleros. Det finns två studier som har undersökt skillnaden i kardiovaskulära händelser med antingen kombinationsbehandling simvastatin + ezetimib eller enbart placebo. I SEAS, som inkluderade patienter med aortastenos utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna (283). I SHARP, som inkluderade patienter med kronisk njursjukdom utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom, sågs en signifikant skillnad till den aktiva behandlingens fördel (284). Uppläggen på både SEAS och SHARP omöjliggör dock utvärdering om skillnaden man såg i SHARP-studien berodde på statinbehandlingen, ezetimib eller kombinationen av de båda.

Studiedata talar för att ezetimib i kombination med simvastatin minskar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i viss mån hos patienter med akut koronart syndrom (285). I studien IMPROVE-IT randomiserades 18 144 patienter med akut hjärtinfarkt eller instabil angina till behandling med simvastatin eller simvastatin + ezetimib. Primärt effektmått var skillnad i incidens av kombinationsvariabeln kardiovaskulär död/hjärtinfarkt/instabil angina/kranskärlsintervention. Efter sju år sågs en statistiskt signifikant lägre incidens för patienter behandlade med simvastatin + ezetimib jämfört med enbart simvastatin (32,7 % versus 34,7 %, p = 0,016). Detta innebär ett NNT på 50 för att under en period av sju år förhindra ett utfall, eller ett NNT på 350 för att under en period av ett år förhindra ett utfall. Skillnaden utgjordes av ett minskat insjuknande i hjärtinfarkt och stroke, medan ingen skillnad sågs beträffande kardiovaskulär död eller kranskärlsintervention. Subgruppsanalyser av högriskpatienter, till exempel de med diabetes mellitus eller tidigare genomgången öppen kranskärlsrevaskularisering, visade på en bättre effekt hos dessa patienter.

Ezetimib som tillägg till statinbehandling vid primärprevention till patienter med primär hyperkolesterolemi, samt vid sekundärprevention, bör övervägas om patienten inte når mål för LDL-kolesterol. Ezetimib kan även ges i monoterapi till patienter som inte tolererar en statin eller där statinbehandling anses olämplig. se statinintolerans.

PCSK9-hämmare

PCSK9-hämmande antikroppar (PCSK9-hämmare: evolokumab [Repatha] och alirokumab [Praluent]) består av monoklonala antikroppar som administreras subkutant varannan vecka eller månatligen och binder till proteinet proproteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9). PCSK9 binder till LDL-receptorer på hepatocyternas yta och faciliterar LDL-receptorernas nedbrytning i levern (271). PCSK9-medierad minskning av LDL-receptornivåerna leder därför till högre cirkulerande nivåer av LDL-kolesterol. Genom att minska proportionen cirkulerande PCSK9 som kan binda till LDL-receptorerna ökar PCSK9-hämmare antalet tillgängliga LDL-receptorer exponerade på levercellernas yta varigenom LDL-nivåerna sänks. PCSK9-hämmare har bäst dokumentation i kliniska prövningar av patienter med etablerad kardiovaskulär aterosklerotisk sjukdom och LDL-kolesterol som inte är i mål.

I studier av effekten hos patienter med förhöjt LDL-kolesterol utan FH sänktes LDL-kolesterol med 50–60 % från ett utgångsvärde av cirka 2,4 mmol/L (286, 287). Detta är ur LDL-synpunkt en procentuell sänkning som är i paritet eller något bättre än med högdos statinbehandling (atorvastatin 80 mg eller rosuvastatin 40 mg) (273, 288).

Behandling med PCSK9-hämmare ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin. Läkemedlet kan komma i fråga hos patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som är optimerade avseende övriga riskfaktorer såsom levnadsvanor, blodtryck och blodsocker. Effekt på utfall och kostnadseffektivitet mellan de två olika PCSK9-hämmarna är likvärdig.

Evolokumab och alirokumab utgör tredje linjens behandling vid hyperkolesterolemi och skall kombineras med maximal tolererbar, se stycke om behandling med statin och ezetimib statinintolerans.

Evolokumab

I studier av effekten hos patienter med förhöjt LDL-kolesterol utan FH sänktes LDL-kolesterol med 50–60 % från ett utgångsvärde av cirka 3–4 mmol/L (288-291). Detta är ur LDL-synpunkt en procentuell sänkning som är i paritet med högdos statinbehandling (atorvastatin 80 mg alternativt rosuvastatin 20 eller 40 mg) (273).

FOURIER-studien randomiserade 27 500 patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom till behandling med evolokumab eller placebo. Medianuppföljningstid var 2,2 år. För att inkluderas skulle patienterna ha ett LDL-värde över 1,8 mmol/L trots en statinbehandling motsvarande atorvastatin 20 mg eller högre. Cirka 70 % av patienterna hade behandling med högdos statin och 30 % hade behandling med medelhög statindos. 5 % hade behandling med ezetimib (286). LDL-värde (median) vid studiestart var 2,4 mmol/L.

Efter 1 år var LDL-värdet i evolokumab-armen 0,8 mmol/L, jämfört med cirka 2,3 mmol/L i placeboarmen (286). Primärt effektmått var en komposit av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, sjukhusinläggning på grund av instabil angina samt koronar revaskularisering. Minst en primär händelse inträffade hos 11,3 % av

patienterna i placeboarmen jämfört med 9,8 % i evolokumabarmen (p < 0,001). Detta innebär en årlig absolut riskreduktion på cirka 0,7 %, och att man måste behandla 138 patienter i ett år för att undvika en primär händelse. För de enskilda utfallsmåtten i det primära kompositmåttet sågs ingen statistiskt signifikant skillnad vad gäller kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av instabil angina. För de övriga tre utfallsmåtten sågs en signifikant skillnad, med störst absolut riskreduktion för koronar revaskularisering.

Det observerades inga signifikanta skillnader i förekomst av biverkningar, med undantag för reaktion vid injektionsstället med 2,1 % i evolokumabarmen jämfört med 1,6 % i placeboarmen. Förlängd exponering av extremt låga LDL-kolesterolnivåer skulle teoretiskt sett kunna öka risken för neurokognitiv dysfunktion och insjuknande i diabetes. Några sådana fynd har inte hittills setts i studier med PCSK9-hämmare (292).

Alirokumab

I studier av effekten hos patienter med förhöjt LDL-kolesterol utan FH sänktes LDL-kolesterol med 40-60 % från ett utgångsvärde av cirka 3-4 mmol/L (293).

I ODYSSEY-studien randomiserades 18 924 patienter som hade haft ett akut koronart syndrom 1–12 månader tidigare till dubbelblind behandling med alirokumab eller placebo (287). Medianuppföljningstid var 2,8 år. För att inkluderas skulle patienterna ha ett LDL-värde på minst 1,8 mmol/L trots behandling med en statin i hög dos. Dosen av alirokumab var initialt 75 mg varannan vecka men justerades för att uppnå ett målvärde på LDL-kolesterol på 0,6–1,3 mmol/L. Primärt effektmått var en komposit av koronar hjärtdöd, icke-fatal hjärtinfarkt, fatal eller icke-fatal ischemisk stroke eller instabil angina som medförde sjukhusvård. Det primära utfallet inträffade hos 9,5 % bland de som hade fått alirokumab jämfört med 11,1 % för placebo (p < 0,001). Statistiskt signifikant färre patienter som fick alirokumab avled (3,5 % versus 4,1 %). Det observerades inga skillnader i biverkningar mellan behandlingsarmarna bortsett från en högre incidens av lokala reaktioner på injektionsstället för alirokumab (3,8 % versus 2,1 %).

Skillnaden i det primära utfallsmåttet innebär en absolut riskreduktion på 1,6 % under en uppföljningstid på 2,8 år, eller 0,57 % per år. Detta innebär i sin tur att man måste behandla 175 patienter i ett år för att undvika en primär händelse. Motsvarande absoluta riskreduktion för död var 0,6 % under en uppföljningstid på 2,8 år, eller 0,21 % per år. Detta innebär att 476 patienter måste behandlas i ett år för att undvika ett dödsfall.

Inklisiran

Inklisrian (Leqvio) är en kort RNA-sekvens, en så kallad short interfering RNA, siRNA och det nyaste PCSK9-hämmande läkemedlet. Genom att binda till och bryta ner PCSK9-mRNA hämmas translationen av PCSK9-genen till PCSK9 vilket leder till minskad proportion cirkulerande PCSK9 som kan binda till LDL-receptorerna (294). Detta ökar antalet tillgängliga LDL-receptorer exponerade på levercellernas yta

varigenom LDL-nivåerna sänks. Preparatet administreras som subkutan injektion tre gånger per år första året och därefter två gånger per år. Inklisiran sänker LDL-kolesterol med drygt 50%. Effekten förefaller vara konsekvent oavsett patientkarakteristika, LDL-värden eller statinintensitet. Efter avslutad behandling återgår LDL till baslinjevärden med ca 3% per månad.

I ORION-9-studien randomiserades 482 patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi med LDL ≥ 2,6 mmol/L till dubbelblind behandling med inklisiran eller placebo som tillägg till maximalt tolererad statinbehandling (295). Primära effektmått var procent LDL-förändring mellan baslinjen och dag 510 och tidsanpassad procentuell LDL-förändring i baslinjen mellan dag 90 och dag 540. Vid dag 510 hade LDL sjunkit med 39,7% i behandlingsgruppen, medan den steg med 8,2% i placebogruppen. Den genomsnittliga förändringen i LDL mellan dag 90 och dag 540 var 38,1% sänkning i behandlingsgruppen och 6,2% ökning i placebogruppen.

I ORION-10-studien randomiserades 1571 patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom och LDL ≥ 1,8 mmol/L till dubbelblind behandling med inklisiran eller placebo som tillägg till maximalt tolererad statinbehandling (296). Primära effektmått var procent LDL-förändring mellan baslinjen och dag 510 och tidsanpassad procentuell LDL-förändring i baslinjen mellan dag 90 och dag 540. Vid dag 510 hade LDL sjunkit med 51,3% i behandlingsgruppen, medan den steg med 1,0% i placebo-gruppen. Den genomsnittliga förändringen i LDL mellan dag 90 och dag 540 var 51,3% sänkning i behandlingsgruppen och 2,5% ökning i placebogruppen.

I ORION-11-studien inkluderades 1617 patienter med aterosklerotisk sjukdom eller aterosklerotisk ekvivalent, det vill säga diabetes typ 2, familjär hyperkolesterolemi eller ≥ 20% risk för kardiovaskulär händelse inom 10 år (296). Patienterna behövde ha LDL ≥ 2,6 mmol/L och randomiserades till dubbelblind behandling med inklisiran eller placebo som tillägg till maximalt tolererad statinbehandling. Primära effektmått var procent LDL-förändring mellan baslinjen och dag 510 och tidsanpassad procentuell LDL-förändring från baslinjen mellan dag 90 och dag 540. Vid dag 510 hade LDL sjunkit med 45,8% i behandlingsgruppen, medan den steg med 4,0% i placebo-gruppen. Den genomsnittliga förändringen i LDL mellan dag 90 och dag 540 var 45,8% sänkning i behandlingsgruppen och 3,4% ökning i placebogruppen.

I samtliga studier var biverkningarna jämförbara mellan behandlingsgruppen och placebogruppen. Andelen patienter som upplevde reaktioner vid instickstället var högre för inklisiran (8,2%) jämfört placebo (1,8%). Data på patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion saknas och är väldigt bristfällig gällande allvarligt nedsatt njurfunktion.

Det saknas i dagsläget studier på inklisirans påverkan på kardiovaskulära händelser. Studierna ORION-4 (297) och VICTORION-2 (298) planeras ha 5 års uppföljning gällande kardiovaskulära händelser och förväntas avslutas 2026 samt 2027.

Leqvio fick marknadsgodkännande i EU år 2020 och är i Sverige föremål för nationellt ordnat införande (299). Inklisiran utgör tredje linjens behandling vid

hyperkolesterolemi och skall kombineras med maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib. Behandling med inklisiran ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin.

Fibrater

Fibrater har multipla effekter på lipoproteinmetabolismen, bland annat medierad via aktivering av cellkärnereceptorn PPAR-alfa (132). Perifert aktiveras även lipoproteinlipas och kolesterolutsöndringen ökar också i gallan.

I stora kliniska studier har man visat att fibrater sänker plasmakolesterol med 6-11 % och triglycerider med 20-50 % (132). HDL-kolesterol höjs med 10–20 %. Förhöjt LDL-kolesterol reduceras vid behandling med bezafibrat och fenofibrat. Direkta jämförelser saknas emellertid. Vid dysbetalipoproteinemi (typ III hyperlipoproteinemi) kan en kolesterolreduktion på upp till 50 % och triglyceridreduktion på upp till 80 % erhållas. Vid en mer uttalad reduktion av triglyceriderna kan samtidigt en måttlig ökning av LDL-kolesterolnivån ses. I några studier med framför allt gemfibrozil, som inte längre tillhandahålls på den svenska marknaden, har effekt på insjuknandet i kranskärlssjukdom, men ej på mortalitet, visats (271, 300). I två större studier med fenofibrat till patienter med typ 2-diabetes sågs ingen effekt på morbiditet eller mortalitet.

Av fenofibrat och bezafibrat finns störst tradition av fenofibrat.

Fibrater bör endast förskrivas till patienter med svår triglyceridemi, där dessa läkemedel utgör förstahandsval vid isolerad uttalad hypertriglyceridemi, eller i fjärde hand, efter statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare, till patienter som inte tolererar eller kan behandlas med statiner (132, 301).

Resiner

Resinerna binder gallsyror i tarmen och bryter deras enterohepatiska kretslopp (132). Den ökade gallsyrautsöndringen leder till en kompensatorisk aktivering av gallsyrasyntesen i levern och en ökad kolesterolkatabolism. Det förhöjda kolesterolbehovet i levercellerna stimulerar LDL-receptoraktiviteten och ökar också kolesterolsyntesen i levern. Nettoeffekten blir en sänkning av LDL-kolesterolnivån.

Resiner sänker totalkolesterol på ett dosberoende sätt. Vid normal dosering sänker de totalkolesterol med cirka 20 % (132). HDL-kolesterol stiger något. Hos patienter med höga triglyceridnivåer finns risk för ytterligare ökning av dessa. Kolestyramin har i en stor primärpreventiv studie på män visats reducera morbiditeten i ischemisk hjärtsjukdom. Ingen effekt på dödligheten har dock noterats. Patienter som behandlas med statiner kan erhålla en ytterligare sänkning av totalkolesterol vid tillägg av resin. Behandlingen begränsas av den opraktiska beredningsformen samt gastrointestinala biverkningar.

Resiner har en liten plats i terapin och används endast till patienter med ovanliga lipidrubbningar.

Omega-3

Omega-3-fettsyror i doser av 2-3 g/dag kan sänka triglyceridnivåer med upp till 30 % (271). Effekten på LDL- och HDL-kolesterol är obetydlig. De två huvudsakliga omega-3-fettsyrorna som har studerats är eikosapentaensyra (EPA) samt dokosahexaensyra (DHA).

En stor metaanalys av 10 randomiserade prövningar med totalt cirka 78 000 högriskindivider för hjärtkärlsjukdom och som behandlades med omega-3 i minst ett år gav inga hållpunkter för en skyddande effekt mot hjärt-kärlhändelser (302). I en primärpreventiv långtidsstudie randomiserades 25 871 patienter till dubbelblind behandling med omega-3 i doseringen 1 g/dag eller till placebo (303). Medianuppföljningstid var 5,3 år och primärt effektmått var en komposit av hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död. Primärt utfall inträffade hos 3,0 % av patienterna som hade randomiserats till behandling med omega-3 jämfört med 3,2 % för placebobehandlade patienter, vilket inte var statistiskt skilt (p = 0,24). I en stor metaanalys av studier av omega-3 givet i antingen primär- eller sekundärpreventivt syfte med uppföljningstid mellan 12–72 månader fann man inte hållpunkter för minskad sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom eller stroke (132, 304). Vidare publicerade den Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA i början av 2019 slutsatsen att läkemedel med omega-3-fettsyror inte är effektiva för att förebygga hjärt-kärlsjukdomar hos personer som tidigare har haft en stor hjärtinfarkt (305). Denna slutsats byggde på studier som använt lågdos omega-3, 1g dagligen.

Sedan dess har en studie publicerats om EPA i primär- och sekundärprevention, se stycke om ikosapentetylester nedan.

Ytterligare en studie har publicerats där 13 078 patienter med hög kardiovaskulär risk randomiserades till dubbelblind behandling med en kombination av omega-3-fettsyrorna eikosapentaensyra + dokosahexaensyra i dosen 4 g/dag eller till behandling med majsolja (306). Primärt effektmått var en komposit av kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke, kranskärlsrevaskularisering, eller sjukhuskrävande instabil angina. Behandlingen avbröts i förtid efter en mediantid på 38 månader när en interrimsanalys indikerade att studien hade låg sannolikhet att påvisa någon skillnad mellan behandlingsarmarna. Primärt utfall hade då inträffat hos 12,0 % hos de som hade fått omega-3 jämfört med 12,2 % för majsolja.

Ikosapentetylester

Ikosapentetylester (Vazkepa) kommer från omega-3-fettsyran och minskar syntetiseringen av kolesterolremnants, fettsyror och triglycerider, samt minskar syntes och frisättning av VLDL, vilket sammantaget sänker cirkulerande triglyceridnivåer. Mekanismerna bakom effekten på minskade kardiovaskulära händelser är inte helt klarlagda. Hos patienter med förhöjda triglycerider ses en sänkning av triglycerider, VLDL, kvarvarande lipoproteinkolesterol samt inflammationsmarkörer som CRP. Läkemedlet kan sänka triglyceridnivåerna med ca 30%. Korrelationen mellan sänkning av triglycerider och sänkning av kardiovaskulär risk är dock oklar.

Vazkepa subventioneras för vuxna statinbehandlade patienter med höga triglycerider och hög kardiovaskulär risk med etablerad kardiovaskulär sjukdom.

REDUCE_IT-studien är den kliniska prövning som huvudsakligen ligger till grund för godkännandet. I studien randomiserades 8 179 patienter med kardiovaskulär sjukdom eller diabetes samt andra riskfaktorer till behandling med eikosapentaensyra 4 g/dag eller placebo och följdes under en mediantid på 4,9 år (307). Primärt effektmått var en komposit av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke, koronar revaskularisering eller instabil angina. Primärt utfall inträffade hos 17,2 % hos de som behandlats med eikosapentaensyra jämfört med 22 % för placebo, vilket var en statistiskt signifikant skillnad ($p < 0,01$).

Studiens placebogrupp erhöll mineralolja i stället för aktiv substans, vilket har lett till viss kritik på grund av eventuell risk för effekt på lipoproteinprofil och utfallsmått i placebogruppen. Författarna nämner att om mineraloljan har påverkat statinabsorbtionen kan det ha bidragit till skillnad i utfall mellan grupperna, men att den stora riskminskning som sågs mellan grupperna mest sannolikt inte kan förklaras enbart av den skillnad i LDL mellan grupperna som noterades (en ökning med 3% i Vazkepagruppen jämfört med ökning med 10% i placebogruppen). Även EMA nämner i sin rapport att relevansen av möjliga negativa effekter av mineralolja på utfallsmåttet bedöms vara begränsad.

De vanligaste biverkningarna som var signifikant vanligare i Vazkepagruppen var blödning (11,8% vs 9,9% för placebo), förmaksflimmer (5,3% vs 3,9% för placebo), sjukhusvård för förmaksflimmer/förmaksfladder (3,1% vs 2,1% för placebo), perifera ödem (6,5% vs 5,0% för placebo) samt gikt (4,2% vs 3,1% för placebo). Allvarlig blödning skiljde sig inte signifikant mellan grupperna. De blödningshändelser som oftast observerades i gruppen som fick aktiv substans var gastrointestinal blödning, kontusion, hematuri och näsblödning. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) sammanfattar att risken för blödning framför allt är att ta i beaktning hos patienter som står på samtidig behandling med antitrombotiskt läkemedel, och att dessa patienter bör övervakas regelbundet.

Risken för sjukhusvård för förmaksflimmer eller förmaksfladder är särskilt förhöjd hos patienter med anamnes på dessa diagnoser. Det rekommenderas därför att dessa patienter övervakas för kliniska tecken på förmaksflimmer/förmaksfladder, och att EKG utförs vid klinisk indikation.

I nuläget saknas tillräcklig dokumentation för att rekommendera förskrivning till samtliga patienter som uppfyller subventionskriterierna. Preparatet kan eventuellt övervägas hos utvalda individer med mycket hög kardiovaskulär risk och hypertriglyceridemi där övriga kardiovaskulära riskfaktorer samtidigt har optimerats. Vazkepa bör i dagsläget endast förskrivas av specialist inom internmedicin, kardiologi eller endokrinologi.

För mer information, se Läkemedel - Vazkepa, ikosapentetylester - Plats i terapin (regionuppsala.se).

Levnadsvanor vid hyperlipidemi

Förbättrade levnadsvanor ingår alltid i behandlingen av hyperlipidemi (240). En bedömning av tobaksbruk, riskbruk av alkohol, fysisk inaktivitet och osunda matvanor ska därför göras hos dessa patienter. Vid behov erbjuds stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Det är tveksamt om styrketräning har någon positiv effekt på blodfetterna, men däremot sänker aerob träning på måttlig-hög intensitet triglycerider och höjer HDL-kolesterol (308). I studier har träningen genomförts enligt 40–50 minuter per tillfälle, 3–4 gånger per vecka under minst 8–10 veckor. För att förbättra LDL-kolesterol krävs en högre dos av fysisk aktivitet.

Hälsosamma matvanor har en gynnsam effekt på lipidprofilen och förebygger hjärt- och kärlsjukdom både direkt och genom att påverka övriga riskfaktorer så som vikt, blodsocker och blodtryck (271).

Mättat fett från smör, feta mejeri- och charkprodukter är den kostfaktor som har störst ogynnsam påverkan på LDL-nivåer, medan omättade fetter från fisk, nötter och vegetabiliska oljor, som exempelvis raps-, oliv- och solrosolja har visat sig sänka LDL-nivåer. Ett högt intag av grönsaker, frukt, fullkorn och fibrer, speciellt betaglukaner i havre och korn har en lipidbalanserande effekt. Ett högt intag av socker och söta livsmedel höjer framför allt triglycerider och ska hållas på en låg nivå. För personer med övervikt och fetma ska viktminskning eftersträvas. För mer detaljerade rekommendationer se Livsmedelsverkets kostråd. Kostråden - hitta ditt sätt, Livsmedelsverket.se.

Tromboembolism

Ischemisk hjärtsjukdom

Substans	Produktnamn	Kommentar
acetylsalicylsyra (ASA)	generika	-
klopidogrel[1]	generika	Vid ASA-allergi.
Orala antikoagulantia[2]	Se [2].	-

[1] Omeprazol eller esomeprazol kan minska effekten av klopidogrel. Om samtidig behandling är nödvändig bör man överväga byte av protonpumpshämmare till lansoprazol eller pantoprazol.
[2] Warfarin (Waran) eller Non-vitamin K Orala Antikoagulantia (NOAK): dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) och edoxaban (Lixiana), övervägs som singelbehandling vid stabil ischemisk hjärtsjukdom och samtidigt förmaksflimmer. Beakta njurfunktionen vid behandling med NOAK, se under ischemisk stroke/TIA vid förmaksflimmer nedan.

Kombinationsbehandling med dubbel trombocythämmande behandling ASA + tikagrelor (Brilique) eller ASA + klopidogrel används under en begränsad tid upp till ett år efter akut koronart syndrom eller PCI vid stabil ischemisk hjärtsjukdom. Sådan behandling bör endast inledas av specialist inom området. Fortsatt behandling i ytterligare tre år hos patienter med genomgången hjärtinfarkt kan också vara aktuell för ASA + tikagrelor, se Förlängd dubbel trombocythämning efter hjärtinfarkt, Region Uppsala.se (pdf). Andra behandlingsregimer kan också

vara aktuella, främst hos patienter med hög blödningsrisk. Dessa strategier inbegriper förkortad behandlingstid med dubbel trombocythämning (1–6 månader) eller byte från ASA + tikagrelor till ASA + klopidogrel efter 3 månader. Detta bör hanteras av specialist inom området.

Antitrombotisk behandling med tre läkemedel förekommer under mycket begränsad tid vid akut koronart syndrom och förmaksflimmer och ska hanteras av specialist inom området. Hos vissa patienter med stabil kranskärlssjukdom eller avancerad perifer artärsjukdom kan också behandling med ASA + lågdos rivaroxaban vara aktuellt. Beslut om sådan behandling ska tas av specialist inom slutenvården.

TIA/ischemisk icke-kardiell stroke/tyst hjärninfarkt

Substans	Produktnamn
acetylsalicylsyra (ASA)	generika
klopidogrel[1]	generika

[1] Omeprazol eller esomeprazol kan minska effekten av klopidogrel. Om samtidig behandling är nödvändig bör man överväga byte av protonpumpshämmare till lansoprazol eller pantoprazol.

Alternativen ovan är relativt likvärdiga avseende effekt och säkerhet. Kombinationsbehandling acetylsalicylsyra + dipyridamol är ett alternativ, men har mer biverkningar i form av huvudvärk. Kombinationsbehandling med ASA + klopidogrel används under tre veckor efter insjuknande i högrisk-TIA eller lindrig ischemisk stroke.

Vid radiologiskt fynd av äldre hjärninfarkt utan korrelerande strokeinsjuknande, så kallad tyst hjärninfarkt, ges kardiovaskulär läkemedelsprevention med trombocythämmande läkemedel samt behandling av blodtryck och blodfetter.

Profylax mot ischemisk stroke/TIA vid förmaksflimmer

Förstahandsval vid nyinsättning

Substans	Produktnamn	Information
dabigatran	Pradaxa	Kontraindicerat vid eGFR < 30 mL/min

Dabigatran är tillgängligt som generikum, och kostnaden är betydligt lägre än för övriga NOAK. Av kostnadsskäl bör dabigatran väljas framför andra NOAK vid nyinsättning, såvida inte ett annat NOAK bedöms vara lämpligare, såsom vid eGFR < 30 mL/min, vid sväljsvårigheter, vid dosdispenering eller användning av dosett, vilket exempelvis kan vara fallet hos sköra äldre patienter.

Andrahandsval vid nyinsättning

Substans	Produktnamn	Information
apixaban	Eliquis	Rekommenderas ej vid eGFR < 15 mL/min[2]
rivaroxaban	Xarelto	Rekommenderas ej vid eGFR < 15 mL/min[2]
edoxaban	Lixiana	Rekommenderas ej vid eGFR < 15 mL/min[2]

[2] Få patienter med eGFR < 15 mL/min har ingått i genomförda studier. Behandling med apixaban kan dock övervägas även vid eGFR < 15 ml/min efter diskussion med specialist i njurmedicin. Tät uppföljning rekommenderas.

Läkemedelsval när NOAK inte är lämpligt

Substans	Produktnamn
warfarin	Waran

Vid nyinsättning av oralt antikoagulantium hos patienter med förmaksflimmer är förstahandsvalet NOAK. Undantag är patienter med minst måttlig mitralisstenos, patienter med mekanisk hjärtklaffprotes, eller patienter med antifosfolipidsyndrom, där endast warfarin ska användas. Njurfunktionen måste också beaktas, se ovan. Se Antikoagulantiabehandling vid förmaksflimmer – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Behandling insätts vid förmaksflimmer (kroniskt eller paroxysmalt) och minst 2 poäng, män, eller minst 3 poäng, kvinnor, enligt Riskskattningsskalan CHA2DS2VASc, Internetmedicin.se.

Bör också övervägas vid kroniskt förmaksflimmer och minst 1 poäng (män) eller minst 2 poäng, kvinnor, enligt Riskskattningsskalan CHA2DS2VASc, Internetmedicin.se.

Insättning av antikoagulantia dokumenteras i journalmall ”Händelse/Uppföljning, antikoagulantia”. Läs mer i NOAK apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban - praktiska riktlinjer, Region Uppsala.se (pdf).

Patienter som sätts in på behandling med warfarin bör normalt följas på sjukhusbundna AK-mottagningar.

Mekaniska klaffproteser

Substans	Produktnamn
warfarin	Waran

Warfarin är det enda rekommenderade preparatet vid förebyggande av tromboembolism vid mekaniska klaffproteser och ska hanteras av specialist inom området.

Venös tromboembolism

Substans	Produktnamn
apixaban	Eliquis
rivaroxaban	Xarelto
dalteparin	Fragmin
tinzaparin	Innohep
warfarin	Waran

Apixaban eller rivaroxaban insätts vid nydiagnostiserad venös tromboembolism. Dalteparin i kombination med warfarin är ett alternativ och kombinations-behandlingen behålls i minst 5 dagar tills terapeutiskt PK-INR har uppnåtts. Läs

mer i Antikoagulantiabehandling vid venös Tromboembolism, Region Uppsala.se (pdf).

Ett undantag utgörs av venös tromboembolism vid antifosfolipidsyndrom, som ska behandlas med warfarin och inte NOAK.

Postoperativ trombosprofylax

Substans	Produktnamn
dalteparin	Fragmin
tinzaparin	Innohep
apixaban	Eliquis

Trombosprofylax vid immobilisering

Substans	Produktnamn
dalteparin	Fragmin
tinzaparin	Innohep

Intermittent pneumatisk kompression är ett alternativ vid hög blödningsrisk.

Antikoagulantia och elektiva ingrepp

Ingrepp	Rekommendation
Tandextraktion	Warfarin/NOAK ska inte sättas ut. Lokal hemostas ska alltid appliceras. Kontrollera att PK-INR inte överstiger 3,0 vid behandling med warfarin.
Endoskopi med biopsi	Vid behandling med warfarin rekommenderas PK-INR ≤ 1,5. Sätt ut NOAK enligt lokala riktlinjer/rekommendation från SSTH.
Endoskopi utan biopsi	Vid behandling med warfarin rekommenderas PK-INR ≤ 3,0. NOAK ska inte sättas ut.
Ledpunktion	Vid behandling med warfarin rekommenderas PK-INR ≤ 1,8. Sätt ut NOAK enligt lokala riktlinjer/rekommendation från SSTH.
Intramuskulär injektion	Vid behandling med warfarin rekommenderas PK-INR < 2,8 (eller < 1,8–2,0 vid kombinationsbehandling med ASA eller klopidogrel). NOAK behöver inte sättas ut.

Läs mer:

NOAK apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban - praktiska riktlinjer, Region Uppsala.se (pdf).

Waran - praktisk handläggning, Region Uppsala.se (pdf).

Tandvårdens läkemedel, Region Uppsala.se (pdf).

Svenska sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH).se.

För råd kring behandling av äldre patienter, se Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Levnadsvanor vid hjärt-kärlsjukdom

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med hjärt-kärlsjukdom, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Fysisk träning efter stroke måste anpassas efter individuella förutsättningar och bör initieras/utföras under ledning av fysioterapeut. Positiva effekter på funktionsnivån och möjligheten att genomföra dagliga aktiviteter har visats. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet efter stroke, se Fyss.se.

För ytterligare detaljer om fysisk aktivitet vid kranskärlssjukdom, se Levnadsvanor vid kranskärlssjukdom.

Effekten av profylax med acetylsalicylsyra (ASA) är väldokumenterad vid manifest hjärt-kärlsjukdom, till exempel ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom, genomgången TIA/stroke (240). Evidens finns dock för att inte allmänt rekommendera ASA som primärprevention av hjärt-kärlsjukdom eftersom nyttan (absolut riskreduktion av arteriell trombossjukdom) inte är så stor att den uppväger risken för blödningskomplikationer. Det saknas, trots internationella rekommendationer, även stöd för primärpreventiv ASA-behandling av patienter med diabetes trots deras höga kardiovaskulära risk, huvudsakligen på grund av visad marginell preventiv effekt i relation till blödningsrisken.

Bland de lågmolekylära heparinerna har dalteparin (Fragmin) och enoxaparin (Klexane) störst indikationsbredd i de sammanhang som här diskuteras, och priset är väsentligen detsamma. Störst behandlingstradition föreligger med dalteparin, varför denna anges i listan över rekommenderade läkemedel.

Ischemisk hjärtsjukdom

Acetylsalicylsyra

ASA minskar trombocyternas benägenhet att aggregera och ingår i basbehandlingen av all hjärt-kärlsjukdom i västvärlden. En metaanalys av studier med ASA vid stabil kranskärlssjukdom uppskattar effekten till att 22 vaskulära händelser undviks per 1 000 personer behandlade under 22 månader (309). I Sverige är normaldosen 75 mg/dag.

Klopidogrel

Vid ASA-allergi kan klopidogrel 75 mg/dag ersätta ASA (309). I en stor randomiserad studie noterades en relativ riskreduktion av ischemisk stroke, hjärtinfarkt och vaskulär

död på 8,7 % (95 % konfidensintervall 0,3-16,5 %) då klopidogrel jämfördes med ASA vid stabil angina pectoris (309).

Omeprazol/esomeprazol kan minska effekten av klopidogrel (310, 311). I doseringen 80 mg/dag har omeprazol visats minska exponeringen för klopidogrels aktiva metabolit med 40–45 %. Esomperazol förväntas ge en liknande interaktion. Om samtidig behandling är nödvändig bör man överväga byte av protonpumpshämmare till lansoprazol eller pantoprazol. För dessa läkemedel har man observerat en mindre uttalad minskning i metabolitexponering (cirka 10–20 %).

Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och andra perorala trombocytaggregationshämmare

Acetylsalicylsyra + tikagrelor

Tikagrelor (Brilique) ges tillsammans med ASA för prevention av aterotrombotiska händelser hos patienter med akut kranskärlssjukdom som behandlas medicinskt eller med perkutan koronarintervention (PCI) / kranskärlskirurgi (CABG) (312-314). Ett års behandling med ASA + tikagrelor jämfört med ASA + klopidogrel har i en stor studie visats medföra en absolut riskreduktion på 1,9 % för det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Fortsatt behandling i ytterligare tre år hos patienter med genomgången hjärtinfarkt har i en senare stor studie visats medföra en absolut riskreduktion på 1,3 % för samma kombinerade effektmått (315).

Den totala blödningsincidensen var i studier signifikant högre för ASA + tikagrelor (16,1 %) versus ASA + klopidogrel (14,6 %), men det var ingen skillnad vad gäller större blödningar (11,6 % versus 11,2 %) (312-314). Förhöjt S-Kreatinin var något vanligare för ASA + tikagrelor versus ASA + klopidogrel. Njurfunktionen ska kontrolleras en månad efter behandlingsstart och sedan enligt klinisk praxis. Tikagrelor ger upphov till dyspné hos cirka 14 %. Denna är ofta mild-måttlig, kommer tidigt efter behandlingsstart och är ofta övergående. Tikagrelor är ett CYP3A4-substrat. Samtidig behandling med starka CYP3A4-hämmare, till exempel ketokonazol, klaritromycin, ritonavir och atazanavir, är kontraindicerad.

Behandling med ASA + tikagrelor bör inledas av specialist inom området.

Acetylsalicylsyra + klopidogrel

Kombinationsbehandling med ASA + klopidogrel i 1–12 månader används efter PCI vid stabil kranskärlssjukdom (180, 215). Behandling bör inledas av specialist inom området.

Acetylsalicylsyra + prasugrel

Prasugrel (Efient) ges liksom klopidogrel och tikagrelor tillsammans med ASA för prevention av aterotrombotiska händelser hos patienter med akut kranskärlssjukdom; för prasugrel enbart hos patienter som behandlas med PCI (316-318). Fjorton

månaders behandling med ASA + prasugrel medför en absolut riskreduktion på 2,1 % för det kombinerade effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke jämfört med ASA + klopidogrel. Längre behandlingstid än 14 månader kan på grund av begränsade studiedata för närvarande inte rekommenderas.

Den totala blödningsrisken var signifikant högre för ASA + prasugrel (29,7 %) jämfört med ASA + klopidogrel (22,0 %), även beträffande allvarliga blödningar och dödsfall på grund av blödning (316-318). Prasugrel påverkas i obetydlig grad av starka CYP3A4-hämmare.

Behandling med ASA + prasugrel bör inledas av specialist inom området.

Jämförelse av kombinationsbehandlingar med dubbel trombocythämning

Både kombinationsbehandling med ASA + tikagrelor och ASA + prasugrel har i studier uppvisat bättre resultat än ASA + klopidogrel. Tikagrelor eller prasugrel bör därför övervägas framför klopidogrel hos patienter med akut kranskärlssjukdom. Det saknas jämförande studier mellan tikagrelor och prasugrel, men behandling med tikagrelor är enklare jämfört med prasugrel på grund av den större indikations-bredden. Behandling med ASA + tikagrelor bör därför i normalfallet vara att föredra. Sådan kombinationsbehandling bör, som tidigare nämnts, inledas av specialist inom området.

Kombinationsbehandling med dubbel trombocythämmande behandling ASA + tikagrelor eller ASA + klopidogrel används under en begränsad tid upp till ett år efter akut koronart syndrom eller PCI vid stabil ischemisk hjärtsjukdom. Sådan behandling bör endast inledas av specialist inom området. Fortsatt behandling i ytterligare tre år hos patienter med genomgången hjärtinfarkt kan också vara aktuell för ASA + tikagrelor, se Förlängd dubbel trombocythämning efter hjärtinfarkt, Region Uppsala.se (pdf).

Andra behandlingsregimer kan också vara aktuella, främst hos patienter med hög blödningsrisk. Dessa strategier inbegriper förkortad behandlingstid med dubbel trombocythämning (1-6 månader) eller byte från ASA + tikagrelor till ASA + klopidogrel efter 3 månader (319). Detta bör hanteras av specialist inom området.

Antitrombotisk behandling med tre läkemedel

Antitrombotisk behandling med tre läkemedel förekommer under mycket begränsad tid vid akut koronart syndrom och förmaksflimmer (320) och ska hanteras av specialist inom området.

Warfarin och non-vitamin K orala antikoagulantia

Singelbehandling med warfarin eller NOAK (non-vitamin K orala antikoagulantia) bör övervägas som alternativ till ASA kombinerat med orala antikoagulantia vid stabil kranskärlssjukdom och samtidigt förmaksflimmer (321). Warfarin tycks ha likvärdig

effekt med ASA som profylax mot reinfarkt, men risken för blödningskomplikationer är högre.

Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra + non-vitamin K orala antikoagulantia

Effekten av kombinationsbehandling med ASA + lågdos rivaroxaban på hjärt-kärlhändelser har utvärderats i en studie. I denna randomiserades drygt 27 000 patienter med stabil kranskärlssjukdom eller perifer artärsjukdom till behandling med rivaroxaban 5 mg x 2, ASA eller kombinationsbehandling med rivaroxaban 2,5 mg x 2 + ASA, med en mediantid för uppföljning på knappt 2 år. Primärt effektmått var en komposit av hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död. Bland de med stabil kranskärlssjukdom (n = 24 824) var kombinationsbehandling med rivaroxaban + ASA statistiskt signifikant bättre än monoterapi med ASA (4 % versus 6 %) (322). Effekten skiljde sig inte åt mellan grupperna med rivaroxaban eller ASA som singelbehandling. Kombinationsbehandling medförde signifikant fler allvarliga blödningar jämfört med ASA (3 % versus 2 %). Även singelbehandling med rivaroxaban medförde signifikant fler större blödningar jämfört med ASA (3 % versus 2 %). Resultaten var snarlika bland de patienter som hade perifer artärsjukdom (n = 7470) (323). I en subgruppsanalys av patienter med perifer artärtsjukdom i nedre extremiteterna och som klassades som högriskpatienter visades även att den absoluta riskreduktionen av hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död eller av amputation var 4,2 % (324).

Lågdos rivaroxaban som tillägg till ASA kan övervägas för vissa patienter med koronarsjukdom eller avancerad perifer artärsjukdom som har hög risk för kardiovaskulära händelser och låg risk för blödning. En noggrann analys av potentiell effekt och säkerhet behöver göras vilket bör ske i specialistvården. Kombinations-behandling lågdos rivaroxaban + ASA ges låg prioritet (prioritet 7) hos patienter med tidigare genomgången hjärtinfarkt i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård (215).

TIA, ischemisk icke-kardiell stroke, tyst hjärninfarkt

Acetylsalicylsyra versus acetylsalicylsyra + dipyridamol versus klopidogrel

ASA + dipyridamol, och möjligen även klopidogrel, har marginellt bättre skyddseffekt än ASA. ASA + dipyridamol ger mer biverkningar än ASA, framför allt i form av huvudvärk. Huvudvärk till följd av behandling med ASA + dipyridamol kan reduceras med en initial dostitrering (endos i 7–10 dagar, därefter tvådos) (325). Behandling med ASA eller klopidogrel har högre prioritet (prioritet 2–3) än kombinationsbehandling ASA + dipyridamol (prioritet 6) i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid stroke (326), se Nationella riktlinjer för vård vid stroke, Socialstyrelsen.se

Acetylsalicylsyra + dipyridamol versus acetylsalicylsyra

Trombocythämmare är basbehandling efter TIA/ischemisk icke-kardiell stroke. Behandling med ASA har en liten men viktig betydelse för att undvika återinsjuknande vid akutbehandling (326). Behandling under lång tid har också effekt. I ESPRIT-studien befanns behandling med ASA + dipyridamol ge en något större riskreduktion än ASA för det kombinerade effektmåttet död + hjärtinfarkt + stroke + allvarlig blödning under en period av 3,5 år (13 % versus 16 %, hazard ratio 0,80 [95 % konfidensintervall 0,66-0,98]) när det gavs som sekundärprevention efter TIA/minor stroke, motsvarande en absolut riskreduktion på 1,0 %/år (327). Liknande resultat har även setts i andra studier (328). I en metaanalys av kombinations-behandling ASA + dipyridamol jämfört med enbart ASA baserad på 7 795 patienter med TIA eller minor ischemisk stroke visades en reduktion av död eller kardiovaskulärt återinsjuknande (oddskvot 0,82, 95 % konfidensintervall 0,74–0,91). Kombinationsbehandlingen inleds med ASA 75 eller 160 mg dagligen + dipyridamol 1 kapsel à 200 mg till natten i 7–10 dagar följt av 200 mg 2 gånger/dag för att minska/undvika oacceptabla biverkningar.

Acetylsalicylsyra + dipyridamol versus klopidogrel

I studien PRoFESS (329) jämfördes kombinationsbehandling med ASA + dipyramidol med klopidogrel under i genomsnitt 2,5 år hos drygt 20 000 ischemiska strokepatienter. En liknande andel återinsjuknande i stroke (9,0 % versus 8,8 %) sågs mellan behandlingsgrupperna liksom en likartad andel som drabbades av hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död (13,1 % versus 13,1 %). Behandlingsalternativen klopidogrel och ASA + dipyramidol ter sig ur medicinsk synvinkel likvärdiga. Kombinationen ASA + klopidogrel som långvarig sekundärpreventiv behandling medför ökad blödningsrisk och är därför olämplig (326).

Acetylsalicylsyra versus acetylsalicylsyra + klopidogrel

I studien POINT jämfördes kombinationsbehandling med ASA + klopidogrel versus ASA hos patienter med ischemisk stroke eller TIA (330). Totalt ingick 4 881 patienter. Det primära effektmåttet var en komposit av ischemisk stroke, hjärtinfarkt eller död på grund av en ischemisk kärlhändelse. Studien bröts i förtid då det primära utfallet, liksom allvarliga blödningar, vid 90 dagar uppvisade en skillnad mellan behandlingsgrupperna. Det primära utfallet inträffade hos en statistiskt signifikant lägre andel av de som hade fått kombinationsbehandling (5,0 % versus 6,5 %), samtidigt som allvarliga blödningar inträffade hos en signifikant högre andel (0,9 % versus 0,4 %). Kombinationsbehandling med ASA + klopidogrel används under tre veckor efter insjuknande i hög-risk (4–6 p enligt ABCD2) TIA eller lindrig (0–3 p enligt NIHSS) ischemisk stroke (326, 331, 332). Se även personcentrerat vårdförlopp för akut stroke och TIA i Nationellt Kliniskt Kunskapsstöd (333).

Tikagrelor

Effekten av tikagrelor (Brilique) som sekundärprofylax hos patienter med nydiagnostiserad ischemisk stroke eller högrisk-TIA utan tecken på kardiell tromboembolism har undersökts i en studie omfattande 13 199 patienter (334). Under uppföljningstiden på 90 dagar uppvisade tikagrelor en tendens till bättre effekt jämfört med standardbehandling med ASA (primärt effektmått var något av stroke/hjärtinfarkt/död, vilket inträffade hos 6,7 % bland de som fick tikagrelor jämfört med 7,5 % för placebo, p = 0,07). Tikagrelor är inte godkänd på denna indikation.

Effekten av kombinationsbehandling med tikagrelor + ASA jämfört med ASA har undersökts hos patienter med nydiagnostiserad icke-kardiell ischemisk stroke eller TIA (335). Totalt randomiserades 11 016 patienter till 30 dagars behandling med tikagrelor + ASA eller placebo + ASA, och primärt utfallsmått var en komposit av stroke eller död. Det primära utfallet inträffade hos 5,5 % för tikagrelor + ASA jämfört med 6,6 % för ASA, vilket var en statistiskt signifikant skillnad. Incidensen av funktionsnedsättning skiljde sig dock inte mellan grupperna. Allvarlig blödning var vanligare för kombinationsbehandlingen (0,5 % versus 0,1 %). Kombinationsbehandlingen ASA + tikagrelor i 30 dagar efter ischemisk stroke eller högrisk-TIA ges en svag rekommendation av European Stroke Organisation (336).

Tyst hjärninfarkt

Tysta hjärninfarkter ger inte de klassiska symtomen som av kliniska infarkter, men orsakas även de av blockering eller blödning i små blodkärl i hjärnan (326). En tyst hjärninfarkt kan ses som ett bifynd på datortomografi (DT) eller magnetresonanstomografi (MRT) men är definitionsmässigt inte en stroke. Personerna som haft tysta infarkter vet inte om det själva eftersom de inte har haft några kliniska symtom. Tysta infarkter ger alltså inte några synliga fysiska funktionsnedsättningar, men har satts i samband med störningar i kognitiva funktioner. Kardiovaskulär läkemedelsprevention innebär behandling med trombocythämmande läkemedel och behandling av blodfetter och blodtryck.

Antikoagulantiabehandling för prevention mot ischemisk stroke och TIA vid förmaksflimmer

Vid förmaksflimmer, såväl kroniskt som paroxysmalt, har läkemedelsbehandling med antikoagulantia betydligt bättre effekt på insjuknande i stroke jämfört med ASA eller ingen behandling alls (215). Den största risken med blodproppsförebyggande behandling är allvarliga blödningar, framför allt i hjärnan eller mag-tarmkanalen. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation bör man vid nyinsättning av orala antikoagulantia välja NOAK, det vill säga dabigatran, rivaroxaban, apixaban eller edoxaban, före warfarin som emboliprofylax vid förmaksflimmer (337). Undantag är patienter med minst måttlig mitralisstenos, patienter med mekanisk hjärtklaffprotes, eller patienter med antifosfolipidsyndrom, där endast warfarin ska användas (337, 338). Njurfunktionen måste också beaktas (337). Generiskt

dabigatran är i dagsläget billigast och bör vara förstahandsval, såvida inte ett annat NOAK bedöms vara lämpligare.

Behandling insätts vid förmaksflimmer, kroniskt eller paroxysmalt, och minst 2 poäng (män) eller minst 3 poäng (kvinnor) enligt riskskattningsskalan CHA_2DS_2VASc, se nedan (prioritet 2 enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård), förutsatt att en noggrann kartläggning gjorts av blödningsrisken. Behandling vid kroniskt förmaksflimmer och minst 1 poäng (män) eller minst 2 poäng (kvinnor) enligt CHA_2DS_2VASc ges en lägre prioritet (prioritet 5), men bör övervägas enligt European Society of Cardiology (233). Exempel på riskfaktorer är ålder över 70 år, hjärtsvikt, diabetes, hypertoni eller tidigare stroke. Behandlingen är i regel livslång. Se Antikoagulantiabehandling vid förmaksflimmer - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Kalkylator för CHA_2DS_2VASc är tillgänglig på Riskskattningsskalan CHA_2DS_2VASc, Internetmedicin.se.

Se även Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, Socialstyrelsen.se.

Riktlinjer för antikoagulantiabehandling vid förmaksflimmer i Region Uppsala finns i NOAK apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban - praktiska riktlinjer, Region Uppsala.se (pdf).

Mekanisk klaffprotes

Warfarin är det enda rekommenderade preparatet vid förebyggande av tromboembolism vid mekaniska klaffproteser (337) och ska hanteras av specialist inom området. Warfarin har i en studie visats ha bättre effekt än dabigatran (339).

Antikoagulantia vid venös tromboembolism

Vid nydiagnostiserad venös tromboembolism insätts behandling med apixaban (Eliquis) eller rivaroxaban (Xarelto). Initial behandling med heparin/lågmolekylärt heparin fordras vid behandling med dabigatran och edoxaban och därför rekommenderas i första hand apixaban eller rivaroxaban. Behandling med lågmolekylärt heparin under minst 5 dagar under initiering av warfarin är ett alternativ. Återinsjuknande under pågående behandling är mycket ovanligt och beror oftast på annan allvarlig sjukdom. Riktlinjer för antikoagulantiabehandling vid venös tromboembolism i Region Uppsala finns i Venös tromboembolism - kliniska riktlinjer, Region Uppsala.se (pdf).

Ett undantag utgörs av venös tromboembolism vid antifosfolipidsyndrom, som ska behandlas med warfarin och inte NOAK (338, 340).

Postoperativ profylax

Efter olika typer av kirurgiska ingrepp finns ökad risk för utveckling av djup ventrombos och lungemboli (341). Störst är risken vid ortopediska ingrepp i nedre extremiteter. Man bör därför ge antitrombotiskt skydd i samband med större

operationer. Lågmolekylära hepariner är väldokumenterat effektiva som profylax mot tromboemboliska komplikationer efter kirurgi. Ett alternativ är de direktverkande orala antikoagulantia rivaroxaban (Xarelto), dabigatran (Pradaxa) och apixaban (Eliquis) (342-345). Behandlingsstart och kombinationsbehandling med lågmolekylära hepariner skiljer preparaten åt. Apixaban har fördelen att kunna ges som första dos senare efter avslutad kirurgi jämfört med de övriga preparaten (346-348). Det saknas jämförande studier mellan olika direktverkande orala antikoagulantia.

Trombosprofylax vid immobilisering

För att få optimal nytta av profylax med lågmolekylärt heparin måste man välja ut och behandla de patienter som har en betydande överrisk för venös tromboembolism. American College of Chest Physicians (ACCP) har i sina riktlinjer från 2012 bedömt att patienter med hög risk bör få trombosprofylax (349). Profylax ska ej ges om blödningsrisken bedöms överstiga trombosrisken. Med hög trombosrisk avses patienter som har ≥ 4 poäng enligt nedanstående:

Riskfaktor	**Poäng**
Aktiv cancersjukdom (metastaserad cancer och/eller kemo- eller radioterapi för ≤ 6 månader sedan)	3
Tidigare venös tromboembolism (ej ytliga ventromboser)	3
Förväntad immobilisering i minst 3 dagar	3
Känd trombosbenägenhet (antitrombosbrist, protein C- eller S-brist, faktor V Leiden, G20210A protrombinmutation, antifosfolipidsyndrom)	3
Trauma och/eller kirurgi senaste månaden	2
Ålder ≥ 70 år	1
Hjärtsvikt och/eller respiratorisk insufficiens	1
Akut hjärtinfarkt eller ischemisk stroke	1
Akut infektion och/eller reumatologisk sjukdom	1
BMI ≥ 30	1
Pågående hormonbehandling (p-piller, östrogen)	1

I klinisk praxis behålls vanligen trombosprofylax fram till full mobilisering eller fram till utskrivning. Nyttan av behandling längre än 3 veckor är dock inte övertygande visad (349). Vid blödningsrisk eller hos patient som inte uppfyller kraven för trombosprofylax kan man behandla med intermittent pneumatisk kompression som har uppvisat effekt vid bland annat immobilisering i samband med ischemisk stroke (350).

Non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK)

Fyra NOAK är godkända på den svenska marknaden: dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) och edoxaban (Lixiana). Samtliga är godkända för prevention av stroke och artärembolism hos vuxna patienter med förmaksflimmer utan hemodynamiskt betydelsefullt klaffel och med en eller fler av följande riskfaktorer: tidigare stroke, TIA-attack eller artärembolism / vänsterkammardysfunktion med ejektionsfraktion < 40 % / symtomgivande hjärtsvikt, New York Heart Association (NYHA) klass ≥ 2 / ålder ≥ 75 år / ålder ≥ 65 år vid samtidig diabetes mellitus, kranskärlssjukdom eller hypertoni.

Idarucizumab (Praxbind) är en antikropp utvecklad för att reversera effekten av dabigatran och är avsedd att förebygga och behandla blödning orsakad av detta läkemedel (351). En motsvarande antikropp för apixaban och rivaroxaban är också tillgänglig (Ondexxya) (352), men NT-rådet bedömer att det föreligger stor osäkerhet både vad gäller klinisk effekt och kostnadseffektivitet av Ondexxya, och rekommenderar därför inte användning av detta läkemedel i dagsläget (353).

En kort redogörelse av relevanta data från de största studierna med dessa läkemedel återges nedan.

Kliniska prövningar

Dabigatran

Dabigatran (Pradaxa) är ett antikoagulantium som verkar via direkt trombinhämning (faktor IIa) (346, 354). Det ges peroralt som inaktivt dabigatranetexilat som metaboliseras till den aktiva substansen dabigatran. I RE-LY-studien randomiserades cirka 18 000 patienter med förmaksflimmer och ytterligare riskfaktorer till warfarin, dabigatran 150 mg × 2 eller dabigatran 110 mg × 2 (medianuppföljning två år) (355). Dabigatranarmarna behandlades dubbelblint medan warfarinarmen var öppen. Dosen 150 mg × 2 var signifikant bättre än warfarin (primärt effektmått tid till första stroke/artäremboli). Den årliga incidensen av stroke/artärembolism var 1,53 %, 1,10 % och 1,68 % för dabigatran 110 mg × 2, dabigatran 150 mg × 2 respektive warfarin. Vid centra med väl inställd warfarinbehandling motsvarande svenska förhållanden sågs dock ingen skillnad mellan dabigatran och warfarin. Antalet större blödningar vid behandling med dabigatran 110 mg × 2 var signifikant färre jämfört med warfarin medan 150 mg × 2 inte skilde sig signifikant från warfarin. Risken för större gastrointestinal blödning var signifikant högre vid behandling med dabigatran 150 mg × 2 jämfört med warfarin, medan intrakraniella blödningar var vanligare i warfaringruppen (0,12 %/år för dabigatran 110 mg x 2 och 0,10 %/år för dabigatran 150 mg x 2, jämfört med 0,38 % för warfarin).

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto) verkar via direkt hämning av faktor Xa (356, 357). I ROCKET-studien randomiserades cirka 14 000 patienter med förmaksflimmer och ytterligare

riskfaktorer till warfarin eller rivaroxaban 20 mg x 1, medianuppföljning två år. Effekten var densamma i de två grupperna (primärt effektmått stroke eller systememboli enligt per-protokollanalys). Den årliga incidensen av stroke/artärembolism var 1,7 % bland de som fick rivaroxaban jämfört med 2,2 % för warfarin. En ITT-analys gav liknande resultat. Denna effekt var oberoende av hur stor andel av tiden warfarineffekten låg inom det terapeutiska intervallet. Risken för större blödning var densamma i de olika grupperna (3,6 % för rivaroxaban versus 3,4 % för warfarin). Risken för intrakraniell blödning var signifikant lägre för rivaroxaban (0,5 %/år versus 0,7 %/år) medan risken för större gastrointestinal blödning var signifikant högre (3,2 % versus 2,2 %).

Apixaban

Apixaban (Eliquis) verkar liksom rivaroxaban via direkt hämning av faktor Xa (358, 359). I ARISTOTLE-studien randomiserades cirka 18 000 patienter med förmaksflimmer och ytterligare riskfaktorer till warfarin eller apixaban 5 mg x 2 (medianuppföljning två år). Apixaban var statistiskt signifikant bättre än warfarin (primärt effektmått stroke eller systememboli). Den årliga incidensen av stroke/artärembolism var 1,3 % för apixaban jämfört med 1,6 % för warfarin. Denna skillnad tycks dock vara beroende av en relativt sett stor skillnad mellan behandlingsgrupperna vid prövningscentra i Asien, medan skillnaden i Europa, Nordamerika och Latinamerika inte var statistiskt signifikant. Risken för större blödning var statistiskt signifikant lägre för apixaban jämfört med warfarin (2,1 % för apixaban versus 3,1 % för warfarin). Risken för intrakraniell blödning var också signifikant lägre för apixaban (0,2 %/år versus 0,5 %/år). Risken för större gastrointestinal blödning var densamma i båda grupperna.

I en efteranalys av ARISTOTLE-studien jämfördes incidensen av blödningar mellan apixaban och warfarin hos de som hade nedsatt njurfunktion definierat som kreatininclearance på 25–30 mL/min. Apixabanbehandling var förknippad med lägre risk för allvarliga blödningar (hazard ratio 0,34 [95 % CI 0,14–0,80]) liksom för kombinationsutfallet allvarliga och kliniskt relevanta icke-allvarliga blödningar (hazard ratio 0,35 [95 % CI 0,17–0,72]) (360). Det fanns även en trend till lägre risk för blödningar hos apixabanbehandlade patienter med kreatininclearance på 25–30 mL/min jämfört med apixabanbehandlade patienter med kreatininclearance > 30 mL/min.

Edoxaban

Edoxaban (Lixiana) är också en direkt hämmare av faktor Xa (361). I ENGAGE AF-TIMI 48-studien randomiserades cirka 21 000 patienter med förmaksflimmer och ytterligare riskfaktorer till warfarin, edoxaban 30 mg x 1 eller edoxaban 60 mg x 1 (medianuppföljning 2,8 år). Edoxaban var statistiskt signifikant likvärdig effektmässigt jämfört med warfarin och uppvisade en trend till bättre effekt (primärt effektmått stroke eller systememboli). Den årliga incidensen av stroke/artärembolism var 1,6 % för edoxaban 60 mg x jämfört med 1,8 % för warfarin (p = 0,08). För edoxaban 30 mg x 1 var incidensen 2,0 %/år. Ingen skillnad mellan edoxaban och warfarin sågs vid

center där andelen tid då warfarineffekten låg inom det terapeutiska intervallet var > 73,9 %. Risken för större blödning var statistiskt signifikant lägre för edoxaban 60 mg x 1 jämfört med warfarin (2,8 %/år versus 3,4 %/år, p = 0,0009), liksom risken för intrakraniell blödning (0,4 %/år versus 0,9 %/år, p < 0,0001). Risken för större gastrointestinal blödning var högre för edoxaban 60 mg x 1 jämfört med warfarin (1,5 %/år versus 1,2 %/år). Ingen skillnad i risken för större blödning sågs vid center där andelen tid då warfarineffekten låg inom det terapeutiska intervallet var > 66,4 %.

Epidemiologiska studier

I en metaanalys av jämförande epidemiologiska studier av effekt och säkerhet hos patienter med förmaksflimmer mellan warfarin och dabigatran/rivaroxaban genomförda i Västeuropa, USA och Japan sågs ingen signifikant skillnad i fråga om förekomst av systemisk embolism, ischemisk stroke och mortalitet (362). Intrakraniella blödningar var vanligare för warfarin jämfört med dabigatran (både 110 mg/dag och 150 mg/dag), medan gastrointestinala blödningar var vanligare för dabigatran 150 mg/dag hos patienter ≥ 75 år. Inga skillnader i fråga om gastrointestinala eller intrakraniella blödningar sågs mellan warfarin och rivaroxaban.

I en senare publicerad norsk epidemiologisk studie av patienter (n = 32 675) med förmaksflimmer som påbörjade behandling med warfarin, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban sågs en högre risk för gastrointestinal blödning för dabigatran/rivaroxaban jämfört med warfarin, medan risken för intrakraniell blödning var lägre för apixaban/dabigatran jämfört med warfarin (363). I en annan, också senare publicerad, svensk studie av patienter med förmaksflimmer som påbörjade behandling med warfarin eller NOAK (n = 22 198) sågs ingen skillnad i fråga om det sammansatta effektmåttet TIA/stroke/död och allvarliga blödningar (364). Risken för gastrointestinal blödning var dock högre för NOAK, medan risken för intrakraniell blödning eller hemorragisk stroke var högre för warfarin.

Levnadsvanor vid hjärt-kärlsjukdom

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med hjärt-kärlsjukdom (230), se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet efter genomgången stroke har positiva effekter på funktionsnivån och möjligheten att genomföra dagliga aktiviteter (365). Graden av pares, sensoriska störningar, balans med mera, liksom komorbiditet påverkar vilken typ av träning som kan genomföras. Träningen måste därför anpassas efter individuella förutsättningar och bör initieras/utföras under ledning av fysioterapeut.

För med kranskärlssjukdom, se vidare under Levnadsvanor vid kranskärlssjukdom..

Hud

Svampinfektion

Dermatofyter (trådsvamp) – ej tinea capitis

Lokal behandling

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
terbinafin	kräm	generika	även receptfritt
mikonazol	kräm	Daktar	även receptfritt
ekonazol	kräm	Pevaryl	även receptfritt

Alternativen ovan är likvärdiga.

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
mikonazol + hydrokortison[1]	kräm	generika, t ex Cortimyk, Daktacort	grupp I-steroid, även receptfritt
ekonazol + triamcinolon[1]	kräm	Pevisone	grupp II-steroid

[1] Vid behov av kombinationsbehandling med lokal kortikosteroid. Vid behandling i ansiktet bör endast grupp I-steroid användas. Behövs starkare steroid rekommenderas remiss till dermatolog.

Var frikostig med svampodling i diagnostiskt syfte.

Peroral behandling

Substans	Produktnamn
terbinafin[2]	generika
flukonazol[2]	generika

[2] Beakta risken för läkemedelsinteraktioner när dessa medel ges. Konsultera Fass innan behandling inleds.

Peroral behandling ges vid positiv svampodling hos patienter med utbredda besvär eller terapiresistens mot lokalbehandling. Alternativen ovan är likvärdiga.

Vid tinea corporis, tinea pedis, tinea manuum och tinea cruris rekommenderas lokalbehandling med terbinafin eller imidazolderivat (366-368). Priserna på tillgängliga och förmånsberättigade alternativ på den svenska marknaden är jämförbara. Peroral behandling ges med terbinafin, flukonazol eller itrakonazol vid positiv svampodling hos patienter med utbredda besvär eller terapiresistens mot lokalbehandling. Terbinafin och flukonazol är billigare än itrakonazol.

Dermatofyter (trådsvamp) – tinea capitis

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
terbinafin[1]	tablett	generika	-
ketokonazol	schampo	generika	tilläggsbehandling, även receptfritt.

[1] Behandling ska alltid föregås av positiv svampodling. Beakta risken för läkemedelsinteraktioner när detta medel ges. Konsultera Fass innan behandling inleds.

Vid tinea capitis rekommenderas behandling med terbinafin eller itrakonazol (366, 368). Terbinafin är billigare än itrakonazol. Behandlingen bör, baserat på klinisk erfarenhet, kompletteras med ketokonazolschampo.

Candidainfektion

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
mikonazol	kräm	Daktar	även receptfritt
ekonazol	kräm	Pevaryl	även receptfritt
terbinafin	kräm	generika	även receptfritt

Alternativen ovan är likvärdiga.

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
mikonazol + hydrokortison[1]	kräm	generika, t ex Cortimyk, Daktacort	grupp I-steroid, även receptfritt
ekonazol + triamcinolon[1]	kräm	Pevisone	grupp II-steroid

[1] Vid behov av kombinationsbehandling med lokal kortikosteroid. Vid behandling i ansiktet bör endast grupp I-steroid användas. Behövs starkare steroid rekommenderas remiss till dermatolog.

Vid kutan candidiasis finns gott vetenskapligt stöd för lokalbehandling med imidazolderivat (368-370). Alternativt kan terbinafinkräm ges (368). De två förmånsberättigade imidazolalternativ som är tillgängliga på den svenska marknaden är mikonazol och ekonazol, med jämförbart pris.

Pityriasis versicolor

Förstahandsval, i synnerhet då stora områden ska behandlas

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
propylenglykol	kutan lösning 50 % i spraybehållare	Propylenglykol APL	-
ketokonazol	schampo	Fungoral	även receptfritt
selendisulfid	schampo	Selsun	även receptfritt

Alternativen ovan är likvärdiga.

Andrahandsval

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
terbinafin	kräm	generika,	även receptfritt
mikonazol	kräm	Daktar	även receptfritt
ekonazol	kräm	Pevaryl	även receptfritt

Alternativen ovan är likvärdiga.

Vid behov av kombinationsbehandling med lokal kortikosteroid

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
mikonazol + hydrokortison (grupp I-steroid)	kräm	generika, t ex Cortimyk, Daktacort	även receptfritt
ekonazol + triamcinolon (grupp II-steroid)	kräm	Pevisone	-

Vid behandling i ansiktet bör endast grupp I-steroid användas. Behövs starkare steroid rekommenderas remiss till dermatolog.

Besvärande recidiv och terapisvikt bör föranleda specialistbedömning. Notera att hypopigmentering kan kvarstå under lång tid efter utläkning.

Vid pityriasis versicolor finns stöd för lokalbehandling med propylenglykol, ketokonazol, selendisulfid, terbinafin eller imidazolderivat (366, 368, 371-373). Priserna på tillgängliga och förmånsberättigade alternativ gällande terbinafin och imidazolderivat på den svenska marknaden är jämförbara. Selendisulfid och ketokonazol schampo är inte förmånsberättigade. Besvärande recidiv och terapisvikt bör föranleda specialistbedömning.

Seborroiskt eksem

Hårbotten

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
ketokonazol	schampo	Fungoral	även receptfritt
selendisulfid	schampo	Selsun	även receptfritt
steroidlösningar grupp II och III	lösning	se Lokala glukokortikoider under Eksem.	-

Övriga lokaler

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
mikonazol + hydrokortison (grupp I-steroid)	kräm	generika, t ex Cortimyk, Daktacort,	även receptfritt
ekonazol + triamcinolon (grupp II-steroid)	kräm	Pevisone	-

Vid behandling i ansiktet bör endast grupp I-steroid användas. Om en grupp I-steroid i ansiktet är otillräckligt kan lokalbehandling med kalcineurinhämmare (takrolimus, Protopic och generika, och pimekrolimus, Elidel) prövas.

Komplicerade fall hänvisas till specialist.

Vid seborroiskt eksem i hårbotten rekommenderas ketokonazolschampo två gånger per vecka i fyra veckor och därefter underhållsbehandling cirka en gång per vecka (366). Selendisulfid (Selsun) är ett alternativ (374). Steroidlösning kan också användas (366). På andra lokaler rekommenderas i första hand mikonazol + hydrokortison kräm två gånger dagligen till symtomfrihet, i regel cirka tre till fyra veckor, vilket medför signifikant mindre risk för recidiv än enbart hydrokortison. Vid behov av en starkare steroid finns erfarenhet av ekonazol + triamcinolon (grupp II-steroid). Om en grupp I-steroid i ansiktet är otillräckligt kan lokalbehandling med kalcineurinhämmare (takrolimus, Protopic och generika, och pimekrolimus, Elidel) prövas (374). Komplicerade fall hänvisas till specialist.

Nagelsvamp

Svampinfektion som förklaring till tånagelförändringar ses endast hos 50 %. Det är därför av vikt att alltid i första hand ta prov för PCR om behandling övervägs.

Vid lätta, distala angrepp

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
amorolfin	nagellack	generika	även receptfritt

Ett alternativ är ciklopirox (Onytec) nagellack, men är inte förmånsberättigat.

Vid besvärande infektion, särskilt på fingernaglarna – förutsätter positiv PCR

Substans	Beredningsform	Produktnamn
terbinafin[1]	tablett	generika

[1] Beakta risken för läkemedelsinteraktioner när detta medel ges. Konsultera Fass innan behandling inleds.

Kombinationsbehandling med amorolfin ger en viss ökad sannolikhet för utläkning.

Svampinfektion som förklaring till tånagelförändringar ses endast hos 50 % (375) . Det är därför av vikt att alltid ta prov för PCR om behandling övervägs. Oftast är tånagelförändringarna enbart av kosmetisk karaktär och behandling är ej nödvändig. Läkemedelsbehandling är aktuell endast om PCR är positiv och patienten har påtagliga besvär. Utläkning uppnås hos cirka 50 %.

Vid engagemang av enstaka naglar utan involvering av lunula kan amorolfin nagellack ges en gång per vecka i 6-12 månader (366). Ett alternativ är ciklopirox nagellack (Onytec), men detta är inte förmånsberättigat. Om flera naglar är angripna, matrix är engagerat eller vid samtidig svampinfektion av fotsulor/händer kan behandling med terbinafin 250 mg × 1 i sex veckor för fingernaglar respektive tolv veckor för tånaglar ges (366). Läkning sker månader efter avslutad behandling, och behandlingsresultatet kan inte utvärderas förrän efter 6–12 månader.

Kombinationsbehandling med amorolfin nagellack ger en viss ökad sannolikhet för utläkning (376). Ett alternativ är itrakonazol 200 mg × 2 i sju dagar, vilket upprepas tre gånger med tre veckors mellanrum (366), alternativt 200 mg x 1 kontinuerligt i 3 månader (377). Terbinafin är dock billigare än itrakonazol.

Eksem

Förstahandsval

Mjukgörande medel

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
karbamid + krämbas	5 % karbamid + krämbas	generika, t ex Canoderm	även receptfritt
karbamid + krämbas	4 % karbamid + NaCl + krämbas	generika, t ex Fenuril, Karbasal	även receptfritt
glycerol + karbamid	2 % karbamid	Miniderm Duo	även receptfritt
glycerol	kräm/kutan emulsion	generika, t ex Miniderm	även receptfritt
propylenglykol	kräm/kutan emulsion	Propyless, Propyderm, Oviderm	även receptfritt

Vanlig åtgång av mjukgörande krämer när receptförskrivning är aktuell, det vill säga vid kronisk hudsjukdom såsom psoriasis eller atopiskt eksem

Område	Ungefärlig mängd för en månad	Ungefärlig mängd för tre månader
Ansikte och nacke	35 g	105 g
Båda händerna	30 g	90 g
Båda armarna	90 g	270 g
Båda benen	180 g	540 g
Bålen	210 g	630 g
Hela kroppen	600 g	1 800 g

För riktlinjer för förskrivning av läkemedel som kan köpas utan recept, se Läkemedel - Förskrivning av receptfria läkemedel, Region Uppsala.se (pdf).

Lokala glukokortikoider

Substans	Grupp	Produktnamn	Kommentar
hydrokortison	I	generika	även receptfritt
hydrokortisonbutyrat	II	Locoid, Locoid Crelo, Locoid Lipid	-
klobetason	II	Emovat	-
mometason	III	generika, t ex Ovixan, Elocon	-
betametason	III	Betnovat	-

Till hårbotten kan kutana emulsioner användas om patienten tycker att lösningar svider.

Andrahandsval

Substans	Beredningsform	Produktnamn
takrolimus	salva	Protopic och generika
pimekrolimus	kräm	Elidel

Ska inte appliceras på infekterad hud.

Lokalbehandling av atopiska eksem inriktas på olika symtom i hudsjukdomen, det vill säga behandling av klåda, eksem och torr hud (378). Den torra hudens försämrade barriärfunktion förbättras genom daglig smörjning med mjukgörande medel. Eksem liksom klåda behandlas i första hand genom smörjning med glukokortikoidpreparat. Det saknas data för att kunna avgöra om något enskilt preparat är att föredra framför ett annat, varför preparatval i hög grad styrs av patientpreferens. De rekommenderade läkemedlen i detta kapitel baseras i huvudsak på klinisk erfarenhet och pris.

Mjukgörande medel

Patienter med atopiska eksem har ofta en defekt hudbarriär som bland annat orsakas av förändringar i hudens lipidsammansättning (366). Detta leder till ökad avdunstning från huden med uttorkning som följd och risk för utveckling av eksem. Det är därför lämpligt att använda mjukgörande medel för att temporärt förstärka hudbarriären och därmed förhindra uttorkning. Mjukgörande medel har även en klådstillande effekt.

Mjukgörande medel baseras på lipider och i många fall även vattenbindande ämnen. Beroende på grad av lipidinnehåll klassificeras de som salva, fet kräm, kräm eller kutan emulsion (lotion). De innehåller ofta karbamid, propylenglykol eller glycerol som vattenbindande ämnen. Smörjning med mjukgörande medel bör ske en till flera gånger dagligen och omedelbart efter bad och dusch samt när huden känns torr.

För riktlinjer för förskrivning av läkemedel som kan köpas utan recept, se Läkemedel - Förskrivning av receptfria läkemedel, Region Uppsala.se (pdf).

Lokala glukokortikoider

Lokala glukokortikoider har antiinflammatorisk och klådstillande effekt och är förstahandspreparat vid behandling av atopiska eksem (378). Effektmässigt kan lokalbehandlingsmedel med glukokortikoider delas in i fyra grupper: milda (I), medelstarka (II), starka (III) och extra starka (IV). Grupp IV-steroider är ytterst sällan indicerade vid eksem. Målet med behandlingen är att patienten inte längre ska besväras av sitt eksem, det vill säga vara helt eller så gott som helt symtomfri, under så lång tid som möjligt. Lokala glukokortikoider bör inte utsättas förrän man uppnått klinisk läkning. Upprepade behandlingsperioder blir ofta nödvändiga. Rätt använda har lokala glukokortikoider få lokala biverkningar och ringa systempåverkan. Om behandlingsmålet inte kan uppnås bör dermatolog konsulteras.

Vid akuta eksem påbörjas behandling med preparat som har tillräckligt hög styrka för att dämpa eksemet effektivt redan inom loppet av några dagar, vilket vanligen är en grupp III-steroid (366). I ansikte används dock grupp I-steroider. I veckområden används också grupp I-steroider, men vid otillräcklig effekt kan även grupp II-steroider användas i kortare perioder. Använd preparatet tillräckligt länge, det vill säga tills eksem och klåda försvunnit samt i ytterligare några dagar. Om eksemet är vätskande kan uttorkande behandling med alsollösning 10 mg/mL användas, 2–3 gånger/dag. När man erhållit kliniskt svar, det vill säga klådfrihet och inga eller ringa eksemtecken återstår, kan man starta nedtrappning av behandlingen med successiv övergång till grupp I-steroid. Idag är det vanligare att man behåller samma styrka på preparatet och glesar ut behandlingen i stället för att övergå till svagare preparat. På så vis reducerar man antalet använda preparat och minskar risken för förväxlingar. Frekvensen av smörjningar ska vara tillräcklig för att bibehålla klådfrihet och fortsatt reduktion av eksemtecken. Behandlingstiden vid akuta eksem uppgår oftast till 3–6 veckor, ibland längre tid. Vid kroniska eksem är relativt svaga steroider (grupp I–II) en lämplig basbehandling tillsammans med mjukgörare, men vid alla eksem behövs ofta periodvis upptrappning till starkare steroider. Kroniska eksem behöver i regel steroidbehandlas under flera månader eller till och med år.

Bland grupp II-steroider används ofta av tradition klobetason (Emovat) och hydrokortisonbutyrat (Locoid). Bland grupp III-steroider finns god erfarenhet av Ovixan (mometason) på grund av dess kosmetiskt goda egenskaper, medan Elocon (mometasonfuroat) används i stor utsträckning av tradition. Betnovat (betametason) har bäst produktbredd i fråga om olika formuleringar.

Till hårbotten kan kutana emulsioner användas om patienten tycker att lösningar svider.

Kalcineurinhämmare

Lokalbehandling med kalcineurinhämmare (takrolimus, Protopic och generika, och pimekrolimus, Elidel) kan vara bra alternativ vid svår atopisk dermatit som inte svarat tillfredsställande på topikala kortikosteroider eller vid lokalisation i ansiktet och på halsen där långvarig behandling med lokala kortikosteroider kan vara olämplig (378). Protopic och motsvarande generika är fetare än Elidel. Det är ingen väsentlig skillnad i pris mellan de båda produkterna.

Psoriasis

Substans	Beredningsform	Produktnamn
salicylsyra	salva 2–5 %	Salicylsyrevaselin APL
salicylsyra	kräm	Salicylsyra i Decubal/Essex/ Locobase APL
salicylsyra + glukokortikoid	kutan lösning och salva	Diprosalic
kalcipotriol + glukokortikoid	gel och salva	generika, t ex Daivobet
kalcipotriol + glukokortikoid	kutant skum	Enstilar
glukokortikoider	-	se Lokala glukokortikoider under Eksem

Om en grupp I-steroid i ansiktet är otillräckligt kan lokalbehandling med kalcineurinhämmare (takrolimus, Protopic och generika och pimekrolimus, Elidel) prövas.

Levnadsvanor

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis ges hög prioritet till åtgärder kring ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med psoriasis. Hos många framkommer ett riskbeteende vad gäller levnadsvanor som kost, fysisk aktivitet, rökning och alkoholkonsumtion, vilket kan försämra psoriasissjukdomen. Se Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis, Socialstyrelsen.se.

En bedömning av tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor bör därför göras hos dessa patienter. Vid behov erbjuds stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Mjukgörande och avfjällande preparat

Mjukgörande medel ökar hydreringsgraden, förbättrar barriärfunktionen och har en avfjällande effekt på psoriasisplack (379). Därmed underlättas penetration av läkemedel och UV-ljus. Tillsats av salicylsyra ökar den keratolytiska effekten. Det finns flera apotekstillverkade produkter att tillgå med väsentligen jämförbart pris.

Glukokortikoider

Glukokortikoider har en antiinflammatorisk och immunmodulerande effekt (379). Effekten av glukokortikoiden är inte bara beroende av dess styrka utan även av graden av penetration in i huden. Ocklusion kan ge upp till 20 gånger högre penetration. Vehikeln är också betydelsefull, salva ger vanligen högst penetration.

Startdosering är en till två gånger dagligen till god klinisk effekt, därefter nedtrappning (379). Grupp I-preparat används vid förändringar i ansiktet, och grupp I–II intertriginöst. I övrigt används medel tillhörande grupp III(–IV) hos vuxna. Om starkare steroid än grupp I övervägs för behandling i ansiktet bör patienten remitteras till dermatolog.

Det finns även en kombinationsprodukt med glukokortikoid + salicylsyra på marknaden, Diprosalic.

Kalcipotriol

Kalcipotriol är en vitamin D_3-analog, som har en hämmande effekt på keratinocytproliferationen och stimulerar keratinocytdifferentieringen (379). Den kliniska effekten är jämförbar med den som uppnås med utvärtes grupp III-glukokortikoider, men effekten kommer långsammare. Kalcipotriol finns i kombination med betametason (Enstilar och Daivobet). Enstilar (kalcipotriol + glukokortikoid) kutant skum är något dyrare än Daivobet i gel- och salvform men tycks ha en något bättre effekt (380). Det är sällan motiverat att behandla enbart med kalcipotriol.

Behandling av mildare former av psoriasis

Patienter med lindrig psoriasis kan ofta skötas i primärvården, medan patienter med mer utbredd eller terapiresistent psoriasis primärt bör handläggas av dermatolog.

Guttat psoriasis

Vid akut guttat psoriasis bör streptokockinfektion uteslutas och i förekommande fall behandlas (379). Prognosen vid guttat psoriasis är god. Ofta är mjukgörande behandling tillräcklig. Initialt kan grupp III-glukokortikoider ges vid klåda, och försiktig UVB-behandling är ett alternativ.

Plackpsoriasis

Vid begränsad utbredning rekommenderas i första hand glukokortikoider grupp III(–IV) eller kalcipotriol + glukokortikoid (379).

Hårbottenpsoriasis

Ofta krävs intermittent terapi under långa tider (379). För inledande avfjällande behandling används ofta preparat med 2–5 % salicylsyra i krämbas eller olja. Vanligen används glukokortikoidlösning/emulsion grupp III–IV dagligen i tre till fyra veckor. Därefter kan behandlingen glesas ut. Erfarenhetsmässigt ser man sällan biverkningar av långvarig behandling med starka glukokortikoider i hårbotten. Kalcipotriol + glukokortikoid gel är ett alternativ.

Invers psoriasis

Behandlingen består vanligen i glukokortikoidkrämer grupp I–II en till två gånger dagligen under en begränsad period (cirka två veckor) (379). Därefter sker en utglesning. För att undvika atrofi bör intermittent terapi användas. Alternativt kan man prova mikonazol + hydrokortison eller ekonazol + triamcinolon i kortare perioder för att dämpa opportunistiska svampinfektioner som kan bidra till inflammation. Psoriasis i yttre hörselgången behandlas som invers psoriasis.

Ansiktspsoriasis

Ansiktspsoriasis är ovanligt men förekommer. Vid ansiktspsoriasis används främst glukokortikoider grupp I (379). Om en grupp I-steroid i ansiktet är otillräckligt kan lokalbehandling med kalcineurinhämmare (takrolimus, Protopic och generika, och pimekrolimus, Elidel) prövas (381). Om starkare steroid än grupp I övervägs för behandling i ansiktet bör patienten remitteras till dermatolog. Vid utebliven effekt av behandlingen får andra differentialdiagnoser övervägas. Risk för utveckling av rosacea och perioral dermatit föreligger vid längre tids terapi med glukokortikoider.

Hand- och fotpsoriasis

Lokalbehandling med glukokortikoider grupp III–IV kan försökas initialt (379). Ett alternativ är kalcipotriol + glukokortikoid. Goda resultat på kort sikt kan nås med glukokortikoidlösning grupp III–IV under hydrokolloidalt förband.

Levnadsvanor vid psoriasis

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid psoriasis ges hög prioritet åt bedömning och förändring av ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med psoriasis (382). Hos många framkommer ett riskbeteende vad gäller levnadsvanor som kost, fysisk aktivitet, rökning och alkoholkonsumtion, vilket kan försämra psoriasissjukdomen. En bedömning av tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor bör därför göras hos dessa patienter. Vid behov erbjuds stöd till förändring,

se Levnadsvanor. Det vetenskapliga underlaget är begränsat, men det finns stöd i beprövad erfarenhet. Se Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis, Socialstyrelsen.se.

Akne

Komedoakne

Substans	Produktnamn
Adapalen	Differin

Mild papulopustulös akne

Substans	Produktnamn	Kommentar
bensoylperoxid + adapalen	Basiron AC[1] (morgon) + Differin (kväll), alt kombinationsprodukt Epiduo	-
bensoylperoxid	Basiron AC[1]	även receptfritt
Adapalen	Differin	-

[1] Denna produkt är för närvarande ej förmånsberättigad.

Alternativen ovan är likvärdiga. Vid mycket känslig hud som reagerar på bensoylperoxid och adapalen kan azelainsyra (Skinoren/Finacea) vara ett alternativ.

Medelsvår papulopustulös akne

Förstahandsval

Substans	Produktnamn
bensoylperoxid + adapalen	Basiron AC[1] (morgon) + Differin (kväll), alt kombinationsprodukt Epiduo

[1] Denna produkt är för närvarande ej förmånsberättigad.

Man kan ofta sluta med bensoylperoxid efter några månader men fortsätta med adapalen som profylax.

Andrahandsval

Substans	Produktnamn
bensoylperoxid + klindamycin	Duac[1]
tretinoin + klindamycin	Acnatac[2]

[1] Denna produkt är för närvarande ej förmånsberättigad.
[2] Subventioneras endast om kombinationsbehandling med bensoylperoxid och retinoid (till exempel adapalen) haft otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Alternativen ovan är likvärdiga. Används i högst tre månader på grund av risken för resistensutveckling. Observera att Acnatac ej ska användas av gravida kvinnor och att kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingstiden och fram till en månad efter avslutad behandling.

Vid otillräcklig effekt av lokalbehandling

Substans	Administrationssätt	Produktnamn	Kommentar
lymecyklin	per os	generika, t ex Tetralysal	Endast vid ålder > 8 år.

Om möjligt, försök att begränsa behandlingstiden till tre månader, vilket kan upprepas högst en gång på grund av risken för resistensutveckling. Denna behandling kombineras alltid med lokalbehandling med adapalen eller bensoylperoxid + adapalen. Fortsätt med lokalbehandling som profylax efter avslutad antibiotikabehandling. Om klinisk effekt uteblir eller är otillräcklig efter tre månaders behandling remitteras patienten till hudläkare.

I svårare fall

Remiss till hudläkare i svårare fall såsom flera nodulära och nodulocystiska lesioner, tendens till ärrbildning/keloider och i synnerhet vid svår nodulär/ nodulocystisk akne eller vid otillräcklig effekt av behandling enligt ovan.

Att tänka på

Överväg innan behandling om aknen kan vara sekundär till användning av vissa hudkrämer/lotioner, steroider, både systemiska och lokala, litium, gestagener eller andra läkemedel. Kombinerade hormonella medel, det vill säga produkter som innehåller östrogen och gestagen, kan för kvinnor med behov av antikonception och som inte har riskfaktorer för venös tromboembolism vara ett alternativ vid akne. Det finns kombinerade hormonella medel som innehåller etinylestradiol och cyproteron (Diane, Zyrona) som har indikation akne, men alla kombinerade preventivmedel som innehåller etinylestradiol har god effekt. Effekt ses efter 3–6 månaders behandling. Etinylestradiol är en miljöbelastande substans. Patienten bör instrueras att lämna överbliven produkt till apotek.

Rekommendationerna kring behandling av akne baseras på Läkemedelsverket och Folkhälsomyndighetens rekommendationer (383).

Komedoakne

Vid komedoakne är adapalen förstahandspreparat (383). Adapalen har en initial lokalirriterande effekt vilket kan lindras med glesare applikationer de första veckorna. Adapalen minskar bildningen av mikrokomedoner.

Mild papulopustulös akne

Bensoylperoxid (Basiron AC), adapalen (Differin) och azelainsyra (Skinoren) har dokumenterad effekt (383). Kombinationen av adapalen + bensoylperoxid är effektivare än behandling med enbart adapalen respektive bensoylperoxid. Adapalen + bensoylperoxid i fast kombination (Epiduo) underlättar behandlingsföljsamhet. Basiron AC är inte förmånsberättigad. Bensoylperoxid och adapalen har båda en initial lokalirriterande effekt vilket kan lindras med glesare applikationer de första veckorna. Azelainsyra kan vara ett alternativ när patienten inte tolererar

bensoylperoxid och adapalen, men har en långsammare insättande effekt (> 4 veckor). I allmänhet bör ovanstående läkemedel appliceras en gång dagligen.

Medelsvår papulopustulös akne

Förstahandspreparat är kombinationen bensoylperoxid och adapalen (383). Effekten bör utvärderas efter sex veckor. Kombinationerna bensoylperoxid och klindamycin (Duac) eller tretinoin och klindamycin (Acnatac) är andrahandsmedel på grund av antibiotikainnehållet, med därav följande risk för påverkan på mikrobiota (tidigare benämnd normala mikrofloran) och ska användas i högst tre månader. Klindamycin ska aldrig ges som topikal monoterapi på grund av risken för resistensutveckling hos Propionibacterium acnes (P acnes). Acnatac ska ej användas av gravida kvinnor, och kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingstiden och fram till 1 månad efter avslutad behandling.

Om tillräcklig effekt inte uppnåtts efter 6-12 veckors behandling med topikala produkter trots god följsamhet, kan peroralt antibiotikum (lymecyklin) under begränsad tid övervägas (383). Detta ska alltid ges tillsammans med lokalbehandling för att uppnå en bättre effekt. Kombinationen med bensoylperoxid är särskilt gynnsam eftersom den kan reducera risken för uppkomst av resistensutveckling hos P acnes. Systemisk och topikal antibiotikabehandling ska aldrig kombineras, för att undvika multiresistens hos P acnes. Om god klinisk effekt uppnås pågår behandlingen med peroralt antibiotikum i tre månader (383). Fortsatt behandling med topikal terapi (adapalen alternativt kombinationen bensoylperoxid och adapalen) är avgörande för att förebygga återfall och kan fortsätta under lång tid. Systemisk antibiotikabehandling bör om möjligt inte ges mer än under sammanlagt högst två tremånadersperioder. Om klinisk effekt uteblir eller om effekten är otillräcklig efter tre månaders behandling remitteras patienten till hudläkare.

Behandling med erytromycin rekommenderas inte på grund av hög risk för resistensutveckling. Peroralt klindamycin har ingen plats i akneterapin.

Svårare akne

Vid svår papulopustulös akne kan lymecyklin, kombinerat med topikala produkter, ges under sammanlagt högst två perioder à tre månader (383). Vid flera nodulära och nodulocystiska lesioner, tendens till ärrbildning/keloider och i synnerhet vid svår nodulär/nodulocystisk akne bör patienten bedömas av hudläkare.

Kombinerade hormonella medel

Kombinerade hormonella medel, det vill säga produkter som innehåller östrogen och gestagen, kan för kvinnor med behov av antikonception vara ett alternativ vid akne (383). Det finns kombinerade hormonella medel som innehåller etinylestradiol och cyproteron (Diane, Zyrona) som har indikation akne, men alla kombinerade preventivmedel som innehåller etinylestradiol har god effekt på akne. Effekt ses efter 3–6 månaders behandling.

Vid förskrivning av kombinerad hormonell preventivmetod till kvinna med akne bör preparat innehållande gestagenerna drospirenon eller desogestrel väljas på grund av bättre effekt på akne, jämfört med kombinerad hormonell metod som innehåller gestagenet levonorgestrel (383). Kombinationer som innehåller etinylestradiol är effektivare än kombinationspreparat som innehåller estradiol.

Då det finns en liten ökad risk för venös tromboembolism (VTE) bör kombinerade hormonella preventivmetoder i första hand ges till kvinnor med akne, som också har behov av antikonception och som saknar riskfaktorer för VTE. VTE-risken är högre med de kombinationer som innehåller cyproteron, drospirenon och desogestrel jämfört med kombinationer som innehåller levonorgestrel (383). Hormon-behandlingen bör kombineras med komedolytiskt medel (adapalen).

Om ett kombinerat aknepreparat som innehåller gestagenet cyproteron förskrivs, ska kvinnan inte samtidigt använda något hormonellt preventivmedel (383). Preventivmedel som enbart innehåller gestagen har ingen effekt på akne och kan till och med orsaka/försämra akne.

Rosacea och perioral dermatit

Lokalbehandling

Förstahandsval

Substans	Beredningsform	Produktnamn
azelainsyra	gel 15 %	Finacea
azelainsyra	kräm 20 %	Skinoren

Andrahandsval vid otillräcklig effekt av azelainsyra

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
metronidazol	kräm 1 %	Rosazol	-
metronidazol	kräm 0,75 %	Rozex	-
ivermektin	kräm	Soolantra	Endast vid rosacea
pimekrolimus	kräm	Elidel	Endast vid perioral dermatit

Peroral behandling – om lokalbehandling inte är tillräcklig

Substans	Produktnamn
lymecyklin	generika, t ex Tetralysal

Behandlingen kombineras med lokalbehandling, dock ej metronidazol. Behandling behövs ofta i 6–8 veckor och bör inte fortgå längre än tre månader.

Vid rosacea används främst metronidazol eller azelainsyra lokalt (384). Azelainsyra rekommenderas före metronidazol för att minimera användandet av antibiotika, då inga data talar för att det ena läkemedlet skulle vara bättre än det andra.

Metronidazol är tillgängligt som två produkter med jämförbart pris, Rosazol och Rozex. Lokalbehandling med ivermektin (Soolantra) är också ett alternativ som har visat marginellt bättre resultat än metronidazol. Det subventioneras endast vid otillräckligt svar på behandling med azelainsyra. Vid kraftiga besvär kan tilläggsbehandling med lymecyklin prövas som vid akne (384). Lokalbehandling med mitronidazol bör ej kombineras med antibiotika per oralt.

Behandling av perioral dermatit är ringa undersökt i kliniska prövningar (385, 386). Erfarenhetsmässigt kan dock tillståndet behandlas som rosacea, men det finns en större risk för irritation av lokala preparat. Azelainsyra alternativt pimekrolimus (Elidel) kan vara att föredra.

Huvudlöss

Förstahandsval

Substans	Produktnamn
Medicintekniska produkter innehållande dimetikon	Hedrin, Nyda, Linicin solution, Paranix Sensitive/Spray

Andrahandsval

Substans	Produktnamn	Kommentar
bensylbensoat + disulfiram	Tenutex	även receptfritt

Ovanstående behandlingar kombineras med luskamning. Behandla alla som har löss i en familj eller grupp samtidigt för att minska risken för återsmitta.

Rekommendationerna baseras på Behandling vid angrepp av huvudlöss – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

För allmänna råd, se Huvudlöss, 1177.se.

I första hand används medicintekniska produkter innehållande dimetikon som appliceras i hårbotten (387). I andra hand används läkemedel innehållande kombinationen bensylbensoat och disulfiram (Tenutex). Samtidigt med behandlingen byts sängkläder, handdukar och kläder, och städning av sovrummet rekommenderas. Kammar och borstar tvättas.

Medicintekniska produkter

Medicintekniska produkter innefattar luskam, samt produkter för applicering i hårbotten (387). De senare kan bestå av dimetikon (silikonolja) eller växtoljor (vegetabiliska och eteriska) eller kombinationer av dessa i en och samma produkt. Verkningsmekanismen för dimetikonprodukterna är omdiskuterad. Såväl kvävning som osmotisk verkan på lössen har hävdats. Publicerade studier har visat att dimetikonprodukter är effektiva när de används korrekt. Vegetabiliska oljor uppges ha

en kvävande verkningsmekanism även om annan verkan också är tänkbar för framför allt de eteriska oljorna. Publicerad dokumentation kring effekter av medicintekniska produkter baserade på vegetabiliska oljor är sparsam. Läkemedelsverket rekommenderar i sin behandlingsrekommendation att i första hand välja produkter innehållande dimetikon, på grund av den bättre dokumentationen.

Läkemedel

För behandling av huvudlöss finns ett godkänt läkemedel, ett kombinationspreparat med bensylbensoat och disulfiram som kutan emulsion. Läkemedlet verkar genom att förhindra att ägg utvecklas till löss (387). Det finns för närvarande inga uppgifter om resistensutveckling mot kombinationen bensylbensoat och disulfiram.

Skabb

Substans	Produktnamn	Kommentar
bensylbensoat + disulfiram	Tenutex	även receptfritt

För råd kring behandling av skabb, se Skabb - Vårdhygieniska aspekter, Region Uppsala.se (pdf) samt Skabb, 1177.se.

Mikroskopiskt påvisande av levande skabbdjur ska utföras innan behandling insätts. Vid diagnostikproblem tas kontakt med dermatolog. När skabb påvisats insätts behandling med kutan emulsion Tenutex (bensylbensoat + disulfiram) (388, 389). Alla familjemedlemmar och nära kontakter behandlas. Kvarstående klåda och eksematisering på grund av den immunologiska reaktionen är vanlig flera veckor efter behandlingen och för behandling av detta rekommenderas en grupp II–III-steroid. Under behandlingen tvättas kläder, sängkläder och handdukar i 60 grader (390). Sådant som använts och inte kan tvättas, till exempel skor och handskar, ska vädras i 2–3 dygn. Tenutex smörjs in över hela kroppen, utom huvudet, när det gäller vuxna och äldre barn. Hos spädbarn smörjs även huvudet in. Medlet ska sitta kvar i ett dygn. Behandlingen kan behöva upprepas efter en vecka.

Kronisk urtikaria

Substans	Produktnamn
cetirizin	generika
loratadin	generika
desloratadin	generika

Alternativen ovan är likvärdiga. Dosen kan ökas till upp till fyra gånger normaldos vid otillräcklig effekt. Ange OBS! på recept.

Eftersom aktivering av mastceller och basofila leukocyter anses vara den primära patofysiologiska faktorn vid de flesta former av urtikaria är förstahandsterapin icke-sederande H_1-antihistaminer (391). Behov av perorala steroider föreligger i regel endast vid behandling av akuta reaktioner. Det finns inga jämförande studier som ger belägg för någon väsentlig skillnad mellan olika icke-sederande H_1-antihistaminer på den svenska marknaden, varför priset avgör preparatval. Generiskt cetirizin, loratadin och desloratadin har lägst pris. Dosen kan ökas till upp till fyra gånger normaldos vid otillräcklig effekt (392).

Aktinisk keratos

Förstahandsval

Substans	Produktnamn
fluorouracil	Tolak

Andrahandsval

Substans	Produktnamn
imikvimod	Zyclara, Aldara, Bascellex

Tolak rekommenderas som förstahandsval på grund av lägre pris än imikvimodprodukter.

Vid diagnostisk osäkerhet bör biopsi övervägas. Vid otillräcklig effekt rekommenderas remiss till dermatolog.

Eftersom aktinisk keratos är vanligt och lätt att känna igen i de flesta fall, kan behandling initieras av allmänläkare. Vid tveksamhet rekommenderas biopsi. Fyra läkemedel finns idag att tillgå, Solaraze (diklofenak) (393-396), Aldara, Bascellex eller Zyclara (imikvimod) (397-399), fluorouracil + salicylsyra (Actikerall) (400) samt fluorouracil (Tolak) (401).

Bland tillgängliga produkter rekommenderar Region Uppsala användning av fluorouracil (Tolak) eller imikvimod (Aldara, Bascellex eller Zyclara) inom primärvården (402). Tolak rekommenderas i första hand på grund av lägst pris. Actikerall kan användas vid enstaka hyperkeratotiska förändringar (403). Solaraze är

miljöbelastande på grund av sitt innehåll av diklofenak. Vid diagnostisk osäkerhet bör biopsi övervägas. Vid otillräcklig effekt rekommenderas remiss till hudläkare för närmare bedömning och behandling (403).

Hyperhidros

Förstahandsval

Substans	Beredningsform	Produktnamn
aluminiumklorid	antiperspirant, roll-on	Stopp 24, Absolut torr (medicinteknisk produkt)
aluminiumklorid	kräm	Stopp 24 (medicinteknisk produkt)

Andrahandsval vid otillräcklig effekt

Substans	Beredningsform	Produktnamn
glykopyrronium	kräm	Axhidrox, vid axillär hyperhidros, ej förmån

Vid svettningar på händer och fötter kan jontofores vara ett alternativ. Vid multifokal hyperhidros kan peroral behandling med oxybutynin vara ett alternativ (Ditropan och generika). Oxybutinin är dock förknippad med risk för antikolinerga biverkninar, och försiktighet bör iakttas vid förskrivning till äldre patienter eller som kontinuerlig behandling oavsett ålder. Behandling med botulinumtoxin hanteras av specialist inom området.

Topikal behandling med aluminiumklorid är förstahandsval lokaliserad hyperhidros (404, 405). Aluminiumklorid interagerar med mukopolysackarider i svett och bildar precipitat som blockerar distala delar av eckrina svettkörtlars lumen, vilket resulterar i minskad svettning. Effekten är övergående och den mekaniska blockad som bildas försvinner i samband med hudnybildning. Produkten appliceras varje till varannan dag på torr hud vid sänggående bör vara kvar 6–8 timmar innan den tvättas bort. Effekt ses vanligen efter 1–2 veckor, varefter doseringen kan individualiseras. En vanlig underhållsdosering är 1–2 gånger per vecka. Hudirritation är en vanlig biverkning.

Vid otillräcklig effekt av aluminiumklorid kan topikal behandling med glykopyrronium (Axhidrox) prövas. Glykopyrronium är ett antikolinergt medel, och antikolinerga biverkningar såsom muntorrhet, ögontorrhet och förstoppning förekommer (406). Denna produkt är endast godkänd för behandling av svår axillär hyperhidros. Hos patienter med hyperhidros på händer och fötter kan jontofores (svag elektrisk ström) vara ett alternativ (405). Ytterligare ett alternativ är behandling med injektion av botulinumtoxin (404), som hanteras av specialist inom området.

Vid mer generell hyperhidros är peroral behandling med ett antikolinergikum ett alternativ (404), där oxybutynin är vanligast i Sverige. Användning vid hyperhidros är en off-label behandling, men som visat effekt i ett antal mindre studier (407).

Antikolinerga biverkningar inkluderar bland annat muntorrhet, dimsyn, torra ögon, gastrointestinala bivkerningar, urinretention och kognitiv påverkan (404). Även hypertermi kan förekomma. Den dosering som har använts i studier är vanligen 2,5–10 mg/dag (407, 408). Långtidsbehandling med antikolinerga läkemedel har i epidemiologiska studier satts i samband med en ökad risk för demens (409). Ett kausalsamband är dock inte visat.

Infektioner

Antibiotikaresistens

Bakterier som utvecklat motståndskraft, resistens, mot antibiotika är ett växande folkhälsoproblem som orsakar ökad sjuklighet och dödlighet.

Antibiotikaanvändning är kopplat till såväl uppkomst som spridning av resistens. Därför är det viktigt att antibiotika används rationellt – bara när det behövs och på rätt sätt. Det preventiva arbetet med vårdhygien och goda hygienrutiner i samhället går hand i hand med arbetet att bromsa resistensutvecklingen. Genom att minska smittspridning och infektioner minskar man även behovet av antibiotika. Detsamma gäller barnvaccinationsprogrammet samt influensa- och pneumokockvaccinationen av äldre som minskar infektionstrycket.

Antibiotika har uppmärksammats särskilt ur ett miljöperspektiv eftersom de både kan påverka bakterier i reningsverken och mikroorganismer i vattenmiljön. Resistensutveckling hos bakterier och överföring av resistensgener sker inte bara vid användning av antibiotika hos patienter utan även i miljön och hos djur om selektionstryck finns. Det finns misstankar om att flera av de resistensgener som idag ses i sjukdomsalstrande bakterier kommer från bakterier i miljön. Särskilt problematiska är långlivade och resistensdrivande antibiotika såsom fluorokinoloner och tetracykliner som även kan ansamlas i exempelvis bottensediment.

Läkemedelskommittén i Region Uppsala samarbetar med Strama för att ge råd kring antibiotikabehandling och rekommendationerna har sin utgångspunkt i detta samarbete.

Läs mer om antibiotikaresistens och det nationella arbetet i denna fråga på Antibiotika och antibiotikaresistens, Folkhälsomyndigheten.se.

Tonsillit

För behandling av gravida, se Läkemedelsbehandling vid faryngotonsillit, Lakemedelsverket.se.

Förstahandsval – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	800 mg x 4 i 5 dagar	generika, t ex Kåvepenin
fenoximetylpenicillin	1 g x 3 i 10 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Till patienter som i grunden är friska rekommenderas fenoximetylpenicillin i antingen fyrdos eller tredos enligt ovan. Fyrdos i fem dagar leder till snabbare symtomregress samt till färre och kortvarigare biverkningar

I följande fall rekommenderas endast tredosbehandling i 10 dagar:

- patient med allvarlig underliggande sjukdom.
- patient med immunomodulerande terapi motsvarande minst 15 mg prednisolon.
- patient med tidigare svår GAS-infektion eller komplikation.
- när bakteriell eradikering utöver symtomlindring bedöms viktigt.

Vid recidiv inom 30 dagar

Substans	Dosering	Produktnamn
cefadroxil	500 mg x 2 i 10 dagar	generika
klindamycin	300 mg x 3 i 10 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30)	generika

Alternativen ovan är likvärdiga.

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
klindamycin	300 mg x 3 i 10 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30)	generika

Halsont och samtidig snuva, hosta eller heshet är sannolikt viros. Provtagning för streptokocker är då onödig och bör undvikas.

Patienter med halsont utan samtidig snuva, hosta eller heshet utreds utifrån de fyra så kallade Centorkriterierna:

- Feber ≥ 38,5°.

- Ömmande och svullna lymfkörtlar i käkvinklarna.
- Beläggning på tonsillerna.
- Frånvaro av hosta.

För varje patient görs alltid också en helhetsbedömning av symtomens svårighetsgrad, vilket också bör påverka ställningstagandet till antibiotikabehandling. Remittering till sjukhus görs vid septiska symtom och andra tecken på allvarlig infektion såsom andningssvårigheter, svårigheter att svälja saliv, eller diarré och kräkningar.

Observera även att handläggning av patienter med bakomliggande sjukdomar, immunsuppression eller med tidigare svår GAS-infektion, bör ske med hög riskmedvetenhet och en låg tröskel för såväl provtagning som antibiotikabehandling (410).

Gör så här:

- 0–2 Centorkriterier, opåverkad patient med lätta/måttliga besvär: Trolig virusinfektion. Avstå från provtagning och antibiotika.
- 3–4 Centorkriterier: Möjlig infektion med streptokocker grupp A. Där nyttan med antibiotikabehandling bedöms överväga riskerna tas snabbtest. Vid positivt test, ge antibiotikabehandling. Vid negativt test och påverkad patient, utred för annat bakteriellt agens eller för viros såsom Epstein-Barr-virus (mononukleos).

Uppmana patienten att återkomma om symtomen förvärras eller om ingen förbättring har skett inom tre dagar, oavsett om patienten har fått behandling med antibiotika eller inte. Överväg svalgodling, snabbtest för grupp A streptokocker om patienten nu uppfyller minst tre Centorkriterier, och eventuell ytterligare utredning vid försämring eller utebliven förbättring efter initial bedömning.

Observera att CRP inte kan skilja mellan bakteriell eller virusorsakad faryngotonsillit.

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Faryngotonsillit orsakas oftast av luftvägsvirus. Streptococcus pyogenes (grupp A-streptokocker, GAS) är den vanligaste bakteriella orsaken till faryngotonsillit. Exempel på andra bakterier, som mer sällan orsakar faryngotonsillit, är Arcanobacterium haemolyticum och i åldersgruppen 15–30 år kan Fusobacterium necrophorum ses. Hos vuxna kan även Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis (grupp C/G-streptokocker) orsaka faryngotonsillit (410).

Målsättningen vid handläggning av tonsillit är att identifiera de patienter som kan ha störst nytta av antibiotika. Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten och Strama rekommenderar följande (51, 410):

Halsont och samtidig snuva, hosta eller heshet är sannolikt viros. Provtagning för streptokocker är då onödig och bör undvikas.

Patienter med halsont utan samtidig snuva, hosta eller heshet utreds utifrån de fyra så kallade Centorkriterierna. Sannolikheten att GAS förekommer i svalgodling ökar med antalet centorkriterier (410). Vid fyra Centorkriterier är sannolikheten för förekomst av GAS 56%. Snabbtest för GAS har hög specificitet och sensitivitet, oavsett om bakterien orsakar klinisk infektion eller representerar ett asymptomatiskt bärarskap. Testet blir positivt tidigt i sjuksomsförloppet vid GAS-orsakad faryngotonsillit. Testet kan användas med bibehållen sensitivitet och specificitet vid misstänkt recidivtonsillit. Centorkriterierna följer nedan:

- Feber ≥ 38,5°.
- Ömmande och svullna lymfkörtlar i käkvinklarna.
- Beläggning på tonsillerna.
- Frånvaro av hosta.

Gör så här:

- 0–2 Centorkriterier, opåverkad patient med lätta/måttliga besvär: Trolig virusinfektion. Avstå från provtagning och antibiotika. Studier har visat att antibiotikabehandling vid enbart halsont och fynd av streptokocker grupp A ger < 1 dygns vinst.
- 3–4 Centorkriterier: Möjlig infektion med streptokocker grupp A. Där nyttan med antibiotikabehandling bedöms överväga riskerna tas snabbtest. Vid positivt test, ge antibiotikabehandling. Studier har i denna situation visat att symtomtiden i genomsnitt förkortas med 1–2,5 dagar. Vid negativt test erbjuds symptomatisk behandling, och om påverkad patient bör man även utreda för andra viroser samt annan bakteriell genes enligt ovan.

Uppmana patienten att återkomma om symtomen förvärras eller om ingen förbättring har skett inom tre dagar, oavsett om patienten har fått behandling med antibiotika eller inte. Överväg svalgodling, snabbtest om patienten nu uppfyller minst 3 Centorkriterier, och eventuell ytterligare utredning vid försämring eller utebliven förbättring efter initial bedömning.

CRP kan inte skilja mellan bakteriell och virusorsakad faryngotonsillit. LPK, B-celler och leverprover, liksom snabbtest för heterofila antikroppar kan dock vara till hjälp i differentialdiagnostik av mononukleos, vilket orsakas av Epstein-Barr-virus (EBV). Snabbtest för mononukleos har hög specificitet men låg sensitivitet, särskilt hos barn. Specifik EBV-serologi rekommenderas i oklara fall.

Förstahandsmedel till i grunden friska vuxna patienter är fenoximetylpenicillin (penicillin V, PcV) 1 g 3 gånger/dygn i 10 dagar hos vuxna, eller 800 mg x 4 i 5 dygn (51, 410). Fem dagars behandling med PcV i fyrdos är inte sämre än tio dagars behandling med tredos avseende klinisk utläkning. Fyrdos i fem dagar leder dessutom till snabbare symtomregress samt till färre och kortvarigare biverkningar.

I följande fall rekommenderas dock endast tredosbehandling i 10 dagar (410):

- patient med allvarlig underliggande sjukdom
- patient med immunomodulerande terapi motsvarande minst 15 mg prednisolon
- patient med tidigare svår GAS-infektion eller komplikation
- när bakteriell eradikering utöver symtomlindring bedöms viktigt.

Vid recidiv inom 1 månad rekommenderas cefadroxil 500 mg x 2 i 10 dagar. Klindamycin 300 mg x 3 i 10 dagar är ett alternativ (450 mg x 3 vid BMI > 30) (51, 410, 411). Vid upprepade recidiv bör smittkällor i patientens omgivning eftersökas. Ett återinsjuknande senare än en månad efter avslutad behandling ska behandlas som primär infektion.

Vid penicillinallergi typ 1 rekommenderas klindamycin 300 mg x 3 i tio dagar (410). Vid BMI > 30 ges 450 mg x 3 (411).

Penicillinresistens hos Streptococcus pyogenes förekommer inte (410). Kliniskt relevant resistens mot övriga betalaktamer inklusive cefalosporiner saknas också. Däremot kan terapisvikt på grund av klindamycinresistens förekomma varvid terapibyte efter odling och resistensbestämning bör ske. Det finns inga skäl att använda ampicillinderivat (ampicillin/amoxicillin/amoxicillin-klavulansyra), tetracykliner, fluorokinoloner eller trimetoprim/sulfa. Dessa preparat är inte effektivare och har dessutom en ökad förekomst av biverkningar, resistensutveckling eller oönskad miljöbelastning.

Akut bakteriell rinosinuit

Akuta infektionssymtom från näsa och bihålor kan delas in i akut viral rinosinuit, akut postviral rinosinuit och akut bakteriell rinosinuit. En akut viral rinosinuit är en vanlig förkylning som ger akut inflammation i näsa/sinus och är per definition virusorsakad, med symtom som försvinner på < 10 dagar. En akut postviral rinosinuit innebär en försämring efter 5 dagar eller symtom mer än 10 dagar och som inte uppfyller kriterierna för akut bakteriell rinosinuit, se nedan. Akut bakteriell rinosinuit är en akut rinosinuit som orsakas av bakterier.

De flesta akuta bakteriella rinosinuiter läker spontant. Besvären är ofta långvariga, 2–3 veckor, oavsett om patienten får antibiotikabehandling eller inte. Allvarliga komplikationer är ytterst sällsynta.

Patienten har troligen en bakteriell rinosinuit om patienten har haft symtom i mer än 10 dagar eller har en märkbar försämring av symtomen efter 5 dagar och uppvisar dessa symtom och statusfynd:

- Fynd av vargata (säkraste tecknet på akut bakteriell rinosinuit).
- Varig ensidig snuva.
- Uttalad ensidig smärta i ansiktet.
- Smärta i tänder.
- Dålig lukt i näsan.
- Temperatur > 38 grader.

Endast patienter med akut bakteriell rinosinuit som har svåra symtom, det vill säga hög feber eller svår smärta, eller som uppvisar försämring efter 10 dagar har nytta av antibiotikabehandling som då ges enligt nedan. Även patienter med nedsatt immunförsvar rekommenderas antibiotikabehandling vid konstaterad akut bakteriell rinosinuit oavsett svårighetsgrad.

Förstahandsval – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	1,6–2 g x 3 i 7 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Vid terapisvikt samt recidiv inom 30 dagar med fenoximetylpenicillin

Substans	Dosering	Produktnamn
amoxicillin + klavulansyra	875 mg/125 mg x 3 i 7 dagar	generika
doxycyklin	100 mg 2 x 1 dag 1, sedan 100 mg x 1 Total behandlingstid 7 dagar	generika, t ex Doxyferm

Alternativen ovan är likvärdiga. Antibiotikabyte ska alltid föregås av odling från mellersta näsgången.

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
doxycyklin	100 mg 2 x 1 dag 1, sedan 100 mg x 1 Total behandlingstid 7 dagar	generika, t ex Doxyferm

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Randomiserade studier på kliniskt diagnostiserad akut bakteriell rinosinuit i primärvård har i regel inte visat någon effekt av antibiotika (412). I en Cochrane-review fann man att endast 5–10 % av patienterna tillfrisknade tidigare med antibiotika jämfört med placebo. Denna begränsade effekt av antibiotikabehandling ska ställas mot potentiella biverkningar och påverkan på patientens normalflora.

De flesta bakteriella rinosinuiter läker spontant. Besvären är ofta långvariga, 2–3 veckor, oavsett om patienten får antibiotikabehandling eller inte. Allvarliga komplikationer är ytterst sällsynta. Patienten har troligen en bakteriell rinosinuit där antibiotika kan ha effekt om patienten har svåra symtom med hög feber eller svår smärta eller uppvisar försämring efter 10 dagar (412).

Vid terapisvikt hos påverkad patient eller vid upprepade episoder kan man utföra datortomografi för klinisk diagnostik och punktion med odling för etiologisk diagnostik.

Sinuit orsakas framför allt av Pneumokocker och Haemophilus influenzae (H influenzae) (412). I mer än 50 % av fallen av förmodat bakteriella sinuiter finner man dock inga bakterier.

. Resistensen hos H influenzae mot trimetoprim/sulfametoxazol är cirka 24% och ca 27% mot amoxicillin (413). Makrolider och fenoximetylpenicillin har inte effekt mot H influenzae.

Förstahandsval

Fenoximetylpenicillin (penicillin V, PcV) 1,6-2 g x 3 i sju dagar (412).

Vid penicillinallergi typ 1 ges doxycyklin och doseras då som 200 mg första dagen, därefter 100 mg dagligen. Total behandlingstid sju dagar (412).

Vid terapisvikt med fenoximetylpenicillin

Amoxicillin/klavulansyra i högdos 875 mg/125 mg x 3 i sju dagar till vuxna (412). Amoxicillin med klavulansyra har bättre effekt än fenoximetylpenicillin på H influenzae och på pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin. Ett likvärdigt alternativ är doxycyklin som doseras 200 mg första dagen, därefter 100 mg dagligen. Total behandlingstid sju dagar.

Akut mediaotit

Dessa rekommendationer gäller vuxna patienter. För behandling av barn hänvisas till Rekommenderade läkemedel för barn, Region Uppsala.se.

Förstahandsval – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	1,6–2 g x 3 i 5 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Vid terapisvikt med fenoximetylpenicillin

Substans	Dosering	Produktnamn
amoxicillin	750 mg x 3 i 10 dagar	generika

Antibiotikabyte ska alltid föregås av nasofarynxodling, samt odling från hörselgången vid perforation.

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
erytromycin	250 mg 2 x 4 i 7 dagar alt 250 mg 4 x 2 i 7 dagar	Abboticin

Patienter > 12 år med säkerställd akut mediaotit bör antibiotikabehandlas.

Vid osäker diagnos utan komplicerande faktorer[1] rekommenderas aktiv exspektans.

Vid osäker diagnos med komplicerande faktorer[1] görs ytterligare diagnostik eller remittering till specialist.

[1] Svår värk trots adekvat analgetikabehandling; infektionskänslighet på grund av annan samtidig sjukdom/syndrom eller behandling; missbildningar i ansiktsskelett eller inneröra; tillstånd efter skall- eller ansiktsfraktur; cochleaimplantat; känd mellanöresjukdom eller tidigare öronoperation (avser inte plaströr); känd sensorineural hörselnedsättning.

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Akut mediaotit uppstår ofta efter en vanlig akut viral rinosinuit. Hos över 50 % av fallen kan man påvisa virus i mellanörat (414). Hos 10–20% bedöms virus vara ensam orsakande agens. I upp till ca hälften av fallen finner man inga bakterier vid odling från mellanöresekret. Bland bakterier är pneumokocker vanligast, som står som fynd vid 20–50% av odlingar i olika nordiska studier. Drygt 90 % av pneumokockerna är känsliga för penicillin V. Grupp A-streptokocker orsakar cirka 5 % av mediaotiter och är alltid känsliga för penicillin V. Haemophilus influenzae och Moraxella catarrhalis är oftast lågvirulenta och spontanelimineringen från mellanörat är hög (415). Vid pc-allergi rekommenderas erytromycin.

För att minska osäkerheten samt undvika såväl över- som underdiagnostik av mediaotit rekommenderas att patienten ska undersökas med öronmikroskopi alternativt otoskopi med bedömning av trumhinnans rörlighet, så kallad Siegling (415).

Det finns ett antal randomiserade kontrollerade studier som jämför antibiotikas effekt på utläkning av akut mediaotit med placebo eller aktiv exspektans (415). Barn under

två månader och vuxna är i de flesta fall inte inkluderade i dessa studier och bara ett fåtal barn över 12 år finns med. I de flesta studierna har allmänpåverkade barn exkluderats. Antibiotika har i dessa studier liten effekt på hur snabbt symtom som smärta och feber försvinner. Metaanalyser från bland annat Cochrane av placebokontrollerade studier har visat att omkring 80 % av barnen i placebogrupperna är friska inom 7 dagar, medan 87 % av de antibiotikabehandlade barnen är friska inom samma tidsintervall. Hälften av barnen över 2 år med unilateral otit är fria från feber och smärta inom 2 dygn oavsett antibiotika eller inte(414). Vissa grupper av patienter har dock större nytta av antibiotika. Hit hör patienter > 12 år med säkerställd akut mediaotit, vilka bör antibiotikabehandlas (415). Patienter med osäker akut mediaotit utan komplicerande faktorer rekommenderas dock aktiv exspektans och bör inte antibiotikabehandlas. Patienter med osäker akut mediaotit med komplicerande faktorer (svår värk trots adekvat analgetikabehandling; infektionskänslighet på grund av annan samtidig sjukdom/syndrom eller behandling; missbildningar i ansiktsskelett eller inneröra; tillstånd efter skall- eller ansiktsfraktur; cochleaimplantat; känd mellanöresjukdom eller tidigare öronoperation (avser inte plaströr); känd sensorineural hörselnedsättning) bör i första hand bli föremål för ytterligare diagnostik eller remitteras (415).

Pneumoni

Förstahandsval – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	1 g x 3 i 7 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Vid terapisvikt eller pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
doxycyklin	100 mg 2 x 1 dag 1–3, sedan 100 mg x 1 Total behandlingstid 7 dagar.	generika, t ex Doxyferm

Alla fall som bedöms ha lunginflammation bör behandlas med antibiotika.

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Lunginflammation orsakas som regel av bakterier, varav Streptococcus pneumoniae (pneumokocker) är den allra vanligaste och orsakar upp till 50 % av alla fall (416). Andra vanliga bakterier är Haemophilus influenzae (H influenzae), Mycoplasma pneumoniae (M pneumoniae), Chlamydia pneumoniae samt Legionella pneumophila. Alla fall som bedöms ha lunginflammation bör behandlas med antibiotika.

Förstahandsvalet är som regel fenoximetylpenicillin (PcV) 1 g x 3 i 7 dagar hos vuxna (416). PcV har god aktivitet mot fullt känsliga pneumokocker men har dålig effekt mot

H influenzae. Mykoplasma pneumoniae täcks inte av betalaktamantibiotika, men initial täckning mot mykoplasma behövs inte då självläkningen är hög. (416). Preparatet har kort halveringstid (30 min) och bör därför doseras minst tre gånger per dygn. Pneumokocker med nedsatt känslighet är inte väl åtkomliga med PcV-behandling. Sådana stammar förefaller enligt undersökningar utförda via Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF) förekomma hos 7–8 % av undersökta isolat i Sverige idag (413).

Vid terapisvikt samt vid pc-allergi typ 1 ges till vuxna doxycyklin 200 mg/dag i 1-3 dagar, därefter 100 mg/dag, i sammanlagt 7 dagar (416). Doxycyklin har god aktivitet mot pneumokocker, H influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydophila pneumoniae och M pneumoniae (416).

Erysipelas

Förstahandsval – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Vikt	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	< 90 kg	1 g x 3 i 10 dagar	generika, t ex Kåvepenin
fenoximetylpenicillin	> 90 kg	2 g x 3 i 10 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
klindamycin	300 mg x 3 i 10 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30)	generika

Det finns inget stöd för att Staphylococcus aureus (S aureus) orsakar erysipelas. Om misstanke föreligger om infektion med S aureus bör misstanke om cellulit väckas. Cellulit anses spegla en liknande infektionsprocess och ses som en mer diffust avgränsad djupt liggande infektion som når ned i subkutis. I dessa fall rekommenderas flukloxacillin peroralt 1 g x 3 i 10 dagar, eller vid pc-allergi typ 1 klindamycin enligt ovan.

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Erysipelas orsakas av betahemolytiska streptokocker och är en akut debuterande, välavgränsad, ofta smärtande rodnad, som gradvis breder ut sig (51). Rodnaden debuterar oftast samtidigt med att patienten blir allmänpåverkad och får feber eller frossa. Infektionen är begränsad till dermis.

Behandling utgörs av peroralt penicillin, i normalfallet fenoximetylpenicillin 1 g × 3 i 10–14 dagar till vuxna. Dosen kan dubbleras till 2 g x 3 vid vikt > 90 kg (417).

Vid penicillinallergi typ 1 rekommenderas klindamycin i dosen 300 mg × 3 i 10 dagar till vuxna. Vid BMI > 30 ges 450 mg x 3.

Stayfylokoccus aureus kan ofta påvisas ensam eller tillsammans med betahemolytiska streptokocker i sårodlingar men är en omdiskuterad patogen vid erysipelas, och har tidigare ansetts vara kopplat till cellulit (417). Cellulit anses spegla en liknande infektionsprocess och ses som en mer diffust avgränsad djupt liggande infektion som når ned i subkutis (51). I nyare litteratur används ofta begreppen erysipelas och cellulit parallellt, där erysipelas ses som en distinkt variant av cellulit. Misstanke om S aureus bör generellt vara mycket låg vid klinisk bild som erysipelas/cellulit. I sällsynta fall kan antibiotikatäckning för S aureus anses nödvändigt. I dessa fall rekommenderas flukloxacillin peroralt 1 g x 3 i 10 dagar (417).

Paronykier

Paronykier behandlas i första hand med omläggning med alsolsprit. Om det ger otillräcklig effekt, och om patienten också har nageltrång, rekommenderas exstirpation av det angripna nagelområdet. Antibiotika ska inte ges.

Rekommendationen i detta kapitel bygger på Läkemedelsverkets, Stramas och Folkhälsomyndighetens rekommendation Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se (51).

Follikuliter

Ytlig follikulit behandlas i första hand med hygienråd. Om det ger otillräcklig effekt, överväg tillägg av antiseptisk behandling enligt nedan.

Malassezia-follikulit

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
ketokonazol	schampo	generika,	även receptfritt
mikonazol	kräm	Daktar, även receptfritt	även receptfritt
Selendisulfid	schampo	Selsun	även receptfri
propylenglykol	kutan lösning 50 %	Propylenglykol APL	-

Alternativen ovan är likvärdiga.

Vid utbredd Malassezia-follikulit kan man behandla med itrakonazol 200 mg dagligen i 1 vecka eller flukonazol 300 mg en gång per vecka i 2–3 veckor. Diagnosen ska vara odlingsverifierad.

Ytlig bakteriell follikulit

Substans	Beredningsform	Produktnamn
fusidinsyra	salva eller kräm 2 %	Fucidin
klorhexidin	lösning 0,5–2 %	Klorhexidin

Alternativen ovan är likvärdiga.

Utbredd stafylokock-follikulit behandlas med peroralt antibiotikum: flukloxacillin 1 g × 3 i 10 dagar.

Follikulit innebär inflammation i hårfollikeln och kan orsakas av bakterier, svamp, virus, läkemedel och trauma, till exempel rakning (51). Man ser typiskt papler med en central pustel med omgivande rodnad. Bakteriell follikulit orsakas oftast av Staphylococcus aureus. Om infektionen blir djupare kan den övergå till furunkel, karbunkel eller abscess. Malassezia-follikulit eller Pityrosporum-follikulit orsakas av jästsvampar från den normala hudfloran. Dessa ses på övre delen av bålen och kliar

kraftigt. Den kliniska bilden är ofta tillräcklig för diagnos men en odling kan övervägas vid terapisvikt och recidiverande besvär.

Ytlig follikulit behandlas i första hand med hygienråd (51). Om det ger otillräcklig effekt, överväg tillägg av antiseptisk behandling såsom klorhexidintvätt eller annan topikal behandling. Kaliumpermanganat, lösning 0,05–0,1% är ett alternativ men är förknippad med praktiska problem med missfärgning och tas inte upp bland rekommenderade läkemedel. Vid utbredd Malassezia-follikulit kan man behandla med itrakonazol 200 mg dagligen i 1 vecka eller flukonazol 300 mg en gång per vecka i 2–3 veckor. Utbredd stafylokock-follikulit behandlas med peroralt antibiotikum: flukloxacillin 1 g × 3 i 10 dagar.

Furunklar, karbunklar och abscesser

I normalfallet

Vid furunklar och karbunklar ges hygienråd kombinerat med antiseptika, och i utbredda fall fusidinsyra lokalt i 7–10 dagar. Vid abscessbildning rekommenderas incision och spolning av abscessen utan tillägg av antibiotika.

I svåra fall

Behandling med flukloxacillin ges om incision eller lokalbehandling inte haft effekt eller om patienten är allmänpåverkad, har feber, har hög ålder, är immunsupprimerad eller har annan samsjuklighet.

Substans	Dosering	Produktnamn
flukloxacillin	1 g x 3 i 10 dagar	generika

Även vid makulopapulöst exantem utan klåda.

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
klindamycin	300 mg x 3 i 10 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30)	generika

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Furunkel är en smärtsam infektion som engagerar hela hårfollikeln ned i subkutis (417). Infektionen orsakas i regel av Staphylococcus aureus och kan övergå i en abscess. En karbunkel består av flera furunklar, och ger ofta feber och allmänpåverkan. Den kliniska bilden är oftast tillräcklig för diagnos. Vid recidiverande furunklar rekommenderas en bakterieodling från lesionen och från näsan för att upptäcka eventuell förekomst av MRSA eller S aureus PVL-typ. PVL (Panton-Valentine-leukicidin) är ett exotoxin som produceras av vissa S aureus-stammar, som

kan vara associerat med djupa S aureus-infektioner (418). Vid misstanke bör frågeställningen PVL efterfrågas specifikt i remissen till mikrobiologen.

Vid furunklar och karbunklar ges i första hand hygienråd och antiseptika (417). Vid utbredda besvär kan man även lägga till lokal fusidinsyra i 7–10 dagar. Vid abscessbildning rekommenderas incision och spolning av abscessen utan tillägg av antibiotika. I svåra fall ges flukloxacillin 1 g × 3 i 10 dagar. Det gäller om incision inte haft effekt eller om patienten är allmänpåverkad, har feber, har hög ålder, är immunsupprimerad eller har annan samsjuklighet. Vid penicillinallergi av typ 1 ges klindamycin 300 mg × 3 i 10 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30) (411, 417).

Impetigo

Förstahandsval

Noggrann uppblötning och borttagning av krustor med tvål och vatten. Rengöring bör fortgå 2–3 veckor innan annan behandling övervägs. Vid utebliven effekt eller progress av tillståndet bör man lägga till andrahandsvalet.

Andrahandsval

Substans	Dosering	Beredningsform	Produktnamn
fusidinsyra	2–3 ggr/dag i 7 dagar	salva/kräm 2 %	Fucidin

Peroral behandling med antibiotika ges endast vid utbredd och/eller progredierande impetigo, tillkomst av feber, samt behandlingskrävande impetigo som inte svarat på första- och andrahandsvalet. I dessa fall ges flukloxacillin i dosen 1 g x 3 i 7 dagar. Vid penicillinallergi typ 1 ges klindamycin 300 mg x 3 i 7 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30).

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Impetigo är en ytlig hudinfektion som vanligtvis läker spontant men först efter 2–3 veckor. Impetigo behandlas med rengöring med tvål och vatten. Om rengöring med tvål och vatten och borttagning av krustor är otillräckligt rekommenderas lokal antibiotikabehandling med fusidinsyra. Fusidinsyra doseras 2–3 gånger dagligen i sju dagar. Andelen Staphylococcus aureus som för närvarande är resistenta mot fusidinsyra är < 5 % i Sverige (417). Vid för liberal användning av fusidinsyra finns en uppenbar risk att resistensen kommer att öka kraftigt.

Peroral behandling med antibiotika ges endast vid utbredd och/eller progredierande impetigo, tillkomst av feber, samt impetigo som inte svarat på lokal sårvård och lokalbehandling med fusidinsyra (417). I dessa fall ges flukloxacillin i dosen 1 g x 3 i 7 dagar. Vid penicillinallergi typ 1 ges klindamycin 300 mg x 3 i 7 dagar till vuxna (450 mg x 3 vid BMI > 30) (411, 417).

Erythema migrans

Solitärt erythema migrans

Förstahandsval − även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	1 g x 3 i 10 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
doxycyklin	200 mg x 1 i 10 dagar	generika, t ex Doxyferm

Erythema migrans med feber eller multipla erythema migrans

Substans	Dosering	Produktnamn
doxycyklin	200 mg x 1 i 10 dagar	generika, t ex Doxyferm

För läkemedelsval och behandlingsregim vid andra manifestationer av borrelia än erythema migrans eller vid samtidig graviditet, se Läkemedel vid bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se, samt Antibiotika vid borreliainfektion – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Erythema migransbehandlas för att det sannolikt minskar risken för neuroborrelios och andra manifestationer. För diagnos krävs erytem > 5 cm (51). Vanligaste tidpunkten för diagnos är 14 dagar efter fästingbettet. Tidigare i förloppet kan erythema migrans vara svårt att skilja från reaktionen på bettet. Diagnosen är klinisk och serologiska tester har ingen plats vid diagnostik av erythema migrans.

Upprepad och långvarig antibiotikabehandling hos patienter med restsymtom i form av kognitiv funktionsnedsättning, trötthet och muskelvärk efter genomgången behandling har inte visat någon effekt (419). Patienter med restsymtom efter adekvat antibiotikabehandling bör genomgå en noggrann klinisk undersökning för att utesluta andra orsaker till symtomen. Genomgången sjukdom skyddar inte mot ny infektion.

Postexpositionsprofylax med antibiotika efter fästingbett ska inte användas då riskerna får anses vara större än nyttan för den enskilda individen, som kan drabbas av läkemedelsbiverkningar (419).

Sårinfektioner

Abscesser och inflammerade aterom behandlas med incision och dränage, i regel utan antibiotika. Antibiotika kan dock bli aktuellt om incisionen ej haft effekt eller vid allmänpåverkan, hög ålder, immunosuppression eller betydande komorbiditet, och behandlas då enligt nedan.

Förstahandsval – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
flukloxacillin	1 g x 3 i 7 dagar	generika, t ex Heracillin

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
klindamycin	300 mg x 3 i 7 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30)	generika

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Grampositiva kocker utgör en klar majoritet av sårodlingsfynden (417). Staphylococcus aureus (S aureus) dominerar följt av betahemolytiska streptokocker grupp A, C och G . Staphylococcus lugdunensis är en tidigare föga uppmärksammad koagulasnegativ stafylokock (KNS), som förutom aggressiva djupa infektioner kan ge långdragna hudinfektioner, bland annat paronykier och furunklar samt mastiter. Trots att bakterien i regel är känslig in vitro för isoxazolylpenicilliner och andra antibiotikasorter kan infektioner vara svårbehandlade även med dessa läkemedel eftersom bakterien, liksom andra KNS, bildar en biofilm som försämrar tillgängligheten (420). Betahemolytiska streptokocker och Streptococcus anginosus (milleri)-gruppen är viktiga patogener medan enterokocker och andra KNS skall anses som kolonisatörer (417). Gramnegativa bakterier och anaerober spelar en väsentlig roll vid postoperativa infektioner efter kontaminerad kirurgi.

Förekomsten av samhällsförvärvade meticillinresistenta S aureus (MRSA) är för närvarande cirka 2 % bland S aureus-odlingsfynd i sårodlingar (413). Dock är dessa stammar oftast känsliga för andra grupper perorala antibiotika, såsom trimetoprim/ sulfa och klindamycin. Resistens mot fusidinsyra hos S aureus avtar men är fortfarande hög i åldersgrupper där impetigo är vanligt (barn och ungdomar) (417).

Akuta sårskador och infekterade sår tvättas rena med tvål och vatten (51). I det normala läkningsförloppet förekommer rodnad och sekretion utan att infektion föreligger. Abscesser och inflammerade aterom behandlas med incision och dränage, i regel utan antibiotika. Antibiotika kan dock bli aktuellt om incisionen ej haft effekt eller vid allmänpåverkan, hög ålder, immunosuppression eller betydande

komorbiditet. Vid antibiotikabehandling ges till vuxna flukloxacillin 1 g x 3 i 7 dagar. Vid erysipelas är förstahandsval fenoximetylpenicillin (PcV). Vid penicillinallergi ges klindamycin, till vuxna i dosen 300 mg x 3 i 7 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30) (51, 411).

Svårläkta ben-, fot- och trycksår

Sår definieras som svårläkta om de inte har läkt inom sex veckor. Svårläkta sår kan vara symtom på en underliggande sjukdom, vanligen med cirkulatorisk bakgrund såsom venös eller arteriell insufficiens. Behandlingen ska i första hand inrikta sig på åtgärder som påverkar grundsjukdomen och de utlösande faktorerna.

Svårläkta sår är så gott som alltid kontaminerade eller koloniserade av bakterier, och sårodling bör endast ske vid tilltagande infektionstecken som inte hävs med intensifierad lokalbehandling och där antibiotikabehandling är indicerad eller om patienten blir allmänpåverkad eller får feber. Sårodla även vid misstanke om multiresistenta bakterier.

Lokalbehandling

Lokal sårinfektion behandlas i första hand med tätare omläggningar och kompression av eventuella ödem. Nekrotisk vävnad ska avlägsnas, företrädesvis genom mekanisk rengöring.

Systemiska antibiotika

Systemisk antibiotikabehandling är indicerad vid akut försämring med erysipelas, odlingsfynd av betahemolyserande streptokocker grupp A, C eller G, allmänpåverkan, feber eller tecken på disseminerad infektion. Lokalbehandling enligt ovan utförs parallellt. Enbart fynd av stafylokocker utan tecken på en akut infektion/inflammation motiverar inte systemisk antibiotikabehandling.

Vid infektion med betahemolyserande streptokocker – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	1 g x 3 i 10 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Vid infektion med stafylokocker och streptokocker – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
flukloxacillin	1 g x 3 i 10 dagar	generika, t ex Heracillin

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
klindamycin	300 mg x 3 i 10 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30)	generika

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Sår definieras som svårläkta om de inte har läkt inom sex veckor (51, 421). Svårläkta sår kan vara symtom på en underliggande sjukdom, vanligen med cirkulatorisk bakgrund såsom venös eller arteriell insufficiens. Sårinfektion är en klinisk diagnos. Kliniska tecken på en lokal sårinfektion är nytillkommen, ökad eller ändrad smärta, illaluktande sårvätska, ökad sekretion, fördröjd sårläkning, ödem runt såret och ökad rodnad.

Behandlingen ska i första hand inrikta sig på åtgärder som påverkar grundsjukdomen och de utlösande faktorerna (51, 421). Svårläkta sår är så gott som alltid kontaminerade eller koloniserade av bakterier, som i sig inte utgör indikation för antibiotikabehandling. Sårodling bör endast ske vid tilltagande infektionstecken som inte hävs med intensifierad lokalbehandling och där antibiotikabehandling är indicerad eller om patienten blir allmänpåverkad eller får feber. Sårodla även vid misstanke om multiresistenta bakterier, som till exempel MRSA.

Lokal sårinfektion behandlas i första hand med tätare omläggningar och kompression av eventuella ödem (51). Nekrotisk vävnad ska avlägsnas, företrädesvis genom mekanisk rengöring. Förbandsmaterial väljs med hänsyn till sårstatus. Systemisk antibiotikabehandling är indicerad vid akut försämring med erysipelas, odlingsfynd av betahemolyserande streptokocker grupp A, C eller G, allmänpåverkan, feber eller tecken på disseminerad infektion. Lokalbehandling utförs parallellt. Enbart fynd av stafylokocker utan tecken på en akut infektion/inflammation motiverar inte systemisk antibiotikabehandling. Antibiotikabehandling utgörs av fenoximetylpenicillin 1 g x 3 i 10 dagar vid infektion med betahemolyserande streptokocker, eller med flukloxacillin 1 g x 3 i 10 dagar vid infektion med stafylokocker och streptokocker. Vid penicillinallergi ges klindamycin 300 mg x 3 i 10 dagar (450 mg x 3 vid BMI > 30).

Fotinfektioner vid diabetes

Ytlig infektion med intakt hud

Behandling enligt Erysipelas.

Ytlig infektion med fotsår

Substans	Kommentar	Dosering	Produktnamn
flukloxacillin	Även vid makulopapulöst exantem utan klåda	1 g x 3	generika
klindamycin	Vid pc-allergi typ 1 eller om anaerob täckning behövs	300 mg x 3 (450 mg x 3 vid BMI > 30)	generika

Vid terapisvikt tar man en odling och justerar eventuellt behandlingen i samråd med en specialist. Behandlingen ska sättas ut när infektionen är läkt. Omvärdering bör ske fortlöpande, och senast efter 10–14 dagar.

Djup infektion i mjukdelar med eller utan osteit eller enbart osteit

En djup infektion i foten hos en patient med diabetes är ett extremitetshotande tillstånd. Ta direkt kontakt med en specialenhet för diabetesfotsår alternativt en infektionsläkare. Intravenös antibiotikabehandling kan krävas initialt.

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Patienter med diabetes har ofta försämrad sårläkning på grund av en kombination av arteriell insufficiens, neuropati och metabol rubbning (51, 421). Fotinfektioner vid diabetes indelas i:

- Ytliga infektioner (erysipelas, celluliter med mera) med eller utan sår.
- Djupa infektioner (djup abscess, osteomyelit, septisk artrit, tendovaginit eller nekrotiserande fasciit) – många patienter saknar dock uttalade kliniska tecken på djup infektion såsom förhöjd kroppstemperatur, hög CRP/SR eller leukocytos.

Basen i behandlingen är åtgärder som påverkar grundsjukdomen och de utlösande faktorerna (51, 421). Okomplicerad erysipelas och ytlig infektion med intakt hud behandlas enligt Erysipelas.

Ytlig infektion med fotsår behandlas med flukloxacillin 1 g x 3. Vid pc-allergi typ 1 eller om samtidig anaerob täckning behövs ges behandling med klindamycin 300 mg x 3 (450 mg x 3 vid BMI > 30) (51, 411, 421). Behandling ska sättas ut när infektionen är läkt (51, 421). Omvärdering bör ske fortlöpande, senast efter 10–14 dagar.

Vid misstanke om djup infektion ska specialenhet för diabetesfotsår alternativt infektionsläkare konsulteras skyndsamt (51, 421). Bredspektrumantibiotika anses obligat vid behandling av djup infektion initialt och vanligen intravenöst vid en akut sådan. Fotkirurgi i form av revision och incision är vanligen motiverad vid en akut djup fotinfektion.

Infektioner efter bett

Kattbett leder ofta till infektioner medan endast cirka en femtedel av alla hundbett blir infekterade. Antibiotikabehandling rekommenderas vid tecken på infektion såsom rodnad mer än två centimeter runt bettstället, svår smärta eller purulent sekretion. Vid feber och allmänpåverkan eller svårighet att röra en led bör patienten remitteras till sjukhus. Diagnostiken är klinisk, men odlingar från sår och abscesser bör tas för att adekvat behandla infektionen eftersom komplikationer kan utvecklas. Infektion med Pasteurella multicida från katt kan uppstå timmar efter bettskadan.

Särskild försiktighet bör iakttas vid bett i händer och fötter. Vid misstanke om djupare bettskada bör alltid sårinspektion göras för att kartlägga bettskadans omfattning, speciellt gällande skada på senor och leder.

Antibiotikabehandling i preventivt syfte kan övervägas vid hög infektionsrisk, det vill säga djupa bett i ansiktet, vid bett i direkt anslutning till led och till patienter med nedsatt immunförsvar. Profylax ges under tre dagar, men måste troligen påbörjas inom 24 timmar för att ha effekt.

Infekterade hund- eller människobett

Substans	Dosering	Produktnamn
amoxicillin + klavulansyra	500–875 mg/125 mg x 3 i 10 dagar	generika, t ex Spektramox

Infekterade kattbett

Förstahandsval – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	1 g x 3 i 10 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Vid sen debut av infektionstecken (> 2 dygn), lednära infektion, bett i ansikte, samt till immunsupprimerade patienter

Substans	Dosering	Produktnamn
amoxicillin + klavulansyra	500–875 mg/125 mg x 3 i 10 dagar	generika, t ex Spektramox

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn

trimetoprim + sulfametoxazol	160 mg/800 mg x 2 i 10 dagar	generika, t ex Eusaprim
doxycyklin	200 mg dag 1, därefter 100 mg x 1 i 8 dagar	generika, t ex Doxyferm

Observera att varken klindamycin, erytromycin, perorala cefalosporiner eller flukloxacillin är verksamma mot Pasteurella multocida och vissa andra patogener som förekommer vid bett.

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets, Folkhälsomyndighetens och Stramas rekommendationer, se Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, Folkhälsomyndigheten.se.

Kattbett leder ofta till infektioner medan endast cirka en femtedel av alla hundbett blir infekterade (417). Antibiotikabehandling rekommenderas vid tecken på infektion såsom rodnad mer än två centimeter runt bettstället, svår smärta eller purulent sekretion. Vid feber och allmänpåverkan eller svårighet att röra en led bör patienten remitteras till sjukhus. Diagnostiken är klinisk, men odlingar från sår och abscesser bör tas för att adekvat behandla infektionen eftersom komplikationer kan utvecklas. Risken för tetanus är näst intill obefintlig vid djur- och människobett men tillfället bör tas i akt för optimering av skyddet, och ska ges om patienten inte har ett fullgott skydd. Om patienten tidigare har fått tre doser kan en boosterdos ges när det gått minst 10 år sedan tredje dosen. Om patienten har fått fyra doser bör 30 år ha gått innan ny booster ges (422).

Inga randomiserade studier finns vad gäller behandlingstidens längd, men för mjukdelsinfektion har tio dagars behandling getts utan tecken på recidiv (417). För djupa infektioner som abscess, tendovaginit, artrit och osteomyelit krävs kirurgisk revision, högre doser och längre behandlingstid.

Förebyggande antibiotikabehandling har i studier endast visats ha effekt vid människobett (423). Det är oklart om det har någon effekt vid hund- och kattbett. Förebyggande behandling kan övervägas vid hög infektionsrisk, det vill säga djupa bett i ansiktet, vid bett i direkt anslutning till led och till patienter med nedsatt immunförsvar. Profylax ges under tre dagar, men måste troligen påbörjas inom 24 timmar för att ha effekt. Preparat väljs enligt bettyp.

Kattbett

Kattens skarpa tänder ger upphov till djupa infektioner, som ofta drabbar övre extremiteterna. Pasteurella multocida (P multocida) är den vanligaste bakterien vid kattbett, medan Staphylococcus aureus är ovanligt. Vid infektioner orsakade av Pasteurella multocida kommer symtomen inom 2–4 timmar efter bettet, med intensiv smärta, rodnad och svullnad (421). Allmänpåverkan ses sällan. Abscessbildning, artriter och osteomyeliter är vanliga efter kattbett då bakterierna har inokulerats på djupet. Penicillin och amoxicillin har god effekt på P multocida. Antibiotika som vanligen används vid behandling av mjukdelsinfektioner som flukloxacillin,

klindamycin, erytromycin och perorala cefalosporiner saknar effekt på P multocida (417, 424-426).

Vid sent debuterande symtom vid kattbett (> 2 dygn) ses ökad förekomst av Staphylococcus aureus (424, 426, 427). Dessa infektioner behandlas med amoxicillin/klavulansyra.

Eftersom infektion med P multocida är dominerande vid infekterade kattbett är den rekommenderade behandlingen fenoximetylpenicillin 1 g x 3 i 10 dagar (417). Fenoximetylpenicillin är till skillnad från amoxicillin/klavulansyra inte resistensdrivande. Vid sent debuterande symtom (> 2 dygn) ges dock i stället amoxicillin/klavulansyra i samma dosering som vid hund- och människobett, eftersom risken för infektion med annat bakteriellt agens är högre. Amoxicillin/klavulansyra ges även vid lednära infektion, bett i ansiktet samt till immunsupprimerade patienter. Vid penicillinallergi typ 1 ges trimetoprim/sulfametoxazol, 160 mg/800 mg x 2 i 10 dygn, alternativt doxycyklin 200 mg första dagen och därefter 100 mg x1 i ytterligare 8 dagar.

Hundbett

Vid hundbett är P multocida också vanligt, men även Pasteurella canis, Capnocytophagea canimorsus, Staphylococcus pseudintermedius samt Neissera weaveri förekommer (417). Streptokocker och Staphylococcus aureus förekommer i högre utsträckning än vid kattbett. Hundbett ger oftast öppna lacerationer och krosskador med mindre risk för abscessbildning eller djupare infektioner (425).Splenektomerade patienter löper högre risk för allvarligt sjukdomsförlopp vid infektion med Capnocytophaga canimorsus (428). Infekterade hundbett behandlas med amoxicillin/klavulansyra 500-875mg/125mg i 10 dagar (417). Vid penicillinallergi typ 1 ges trimetoprim/sulfametoxazol eller doxycyklin på samma sätt som vid kattbett.

Människobett

De vanligaste orsakerna till infektion efter människobett är sårskada orsakad av tänder vid knytnävsslag mot ansikte eller bett. I odlingar från dessa bett dominerar munhålans streptokocker, men Staphylococcus aureus och Eikenella corrodens (munhålebakterier) förekommer också. Behandling utgörs av amoxicillin/klavulansyra på samma sätt som vid hundbett, eller med trimetoprim/sulfametoxazol alternativt doxycyklin vid penicillinallergi typ 1 (421).

Urinvägsinfektion hos kvinnor

Asymtomatisk bakteriuri (ABU)

ABU är oftast ett harmlöst tillstånd som inte ska behandlas med antibiotika. Undantaget är under graviditet. Bakterierna är lågvirulenta och skyddar mot intrång av mer virulenta, symtomframkallande arter i urinvägarna. Antibiotikabehandling av ABU eliminerar inte benägenheten för ABU utan ökar risken för symtomgivande UVI i efterförloppet. Upprepade antibiotikakurer ökar även risken för resistensutveckling och biverkningar. Patienter med kronisk kateter (KAD) i urinblåsan har alltid bakteriuri.

För behandling av ABU under graviditet, se Läkemedel vid urinvägsinfektioner (UVI) - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Akut cystit (afebril UVI)

Akut cystit är ett ofarligt men besvärande tillstånd. Infektionen läker spontant inom en vecka hos cirka 30 % av patienterna. Behandling med antibiotika förkortar tiden med symtom. Risken för febril UVI är mycket liten vid obehandlad okomplicerad akut cystit hos kvinnor (0,5–2,6 %). Överväg differentialdiagnoser såsom sexuellt överförbara infektioner, vulvovaginit och urogenitalt östrogenbristsyndrom.

Vid lindriga besvär rekommenderas symtomlindrande behandling (receptfria analgetika och ökat vätskeintag) och exspektans. Vid måttliga besvär förses patienten även med antibiotikarecept i reserv. Vid svåra besvär får patienten recept på antibiotika att hämtas ut direkt.

Urinodling rekommenderas vid graviditet, vid recidiverande, komplicerad eller vårdrelaterad infektion, vid terapisvikt samt vid känd eller misstänkt resistensproblematik.

Förstahandsval vid behandling med antibiotika

Substans	Dosering	Produktnamn
nitrofurantoin[1]	50 mg x 3 i 5 dagar	generika, t ex Furadantin
pivmecillinam	200 mg x 3 i 5 dagar[2]	generika
pivmecillinam	400 mg x 2 i 3 dagar	generika

[1] Saknar effekt vid eGFR < 40 mL/min. I omedelbar anslutning till förlossningen ska nitrofurantoin ges endast efter särskilt övervägande på grund av en mycket sällsynt risk för neonatal hemolytisk anemi. Ska inte ges till patienter med känd brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas.

[2] Behandlingstid 5 dagar (dosering 200 mg x 3) kan behövas hos postmenopausala kvinnor.

Alternativen ovan är likvärdiga.

Andrahandsval

Substans	Dosering	Produktnamn
trimetoprim[3]	160 mg x 2 i 3 dagar	generika
cefadroxil	500 mg x 2 i 5 dagar	generika

[3] Trimetoprim ska undvikas hos gravida under första trimestern men kan ges under resten av graviditeten.

Alternativen ovan är likvärdiga.

Recidiverande cystit är vanligt och varje enskild cystitepisod handläggs på samma sätt som ovanstående rekommendationer. Urinodling rekommenderas. För profylaktisk behandling om urinvägsinfektioner i öppenvård, se Läkemedel vid urinvägsinfektioner (UVI) - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Febril UVI

Febril UVI är en potentiellt allvarlig infektion som alltid ska antibiotikabehandlas. Kvinnor med febril UVI kan ofta behandlas polikliniskt med perorala preparat. Sjukhusvård och intravenös antibiotikabehandling rekommenderas för patienter med illamående och kräkningar, allmänpåverkan eller andra tecken på sepsis, samt vid hög ålder, graviditet eller misstanke om antibiotikaresistensproblematik.

Urinprov för odling ska alltid tas innan antibiotikabehandling påbörjas.

För rekommendationer kring behandling av febril UVI hos gravida, se Läkemedel vid urinvägsinfektioner (UVI) - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se och Infpreg, Medscinet.se.

Förstahandsval vid peroral behandling av icke-gravida kvinnor

Substans	Varning	Dosering	Produktnamn
ciprofloxacin[4]		500 mg x 2 i 7 dagar	generika
trimetoprim + sulfametoxazol[5]	-	160 mg/800 mg x 2 i 10 dagar	generika, t ex Eusaprim forte

[4] Miljöbelastande produkt. Ska endast användas på strikta indikationer, se dokumentet Empirisk antibiotikaterapi på Akademiska sjukhuset och Lasarettet i Enköping, Region Uppsala.se (pdf).

[5] Alternativ till ciprofloxacin. Endast aktuellt efter resistensbestämning.

Andrahandsval

Substans	Dosering	Produktnamn
ceftibuten	400 mg x 1 i 10 dagar	Wincef, licensläkemedel

Tredjehandsval

Substans	Dosering	Produktnamn
cefixim	200 mg x 2 i 10 dagar Alternativt 400 mg x 1	Suprax, licensläkemedel

Ceftibuten och cefixim är licenspreparat. Dessa förskrivs eller hämtas enligt instruktion i DocPlus: Läkemedel - Behandling med ceftibuten och cefixim på licens, Region Uppsala.se.

Urinvägsinfektion är ett samlingsbegrepp för infektioner i urinvägarna. Handläggningen beror på klassificeringen av infektionstypen.

Asymtomatisk bakteriuri (ABU) innebär att patienten saknar urinvägssymtom men har ≥ 10^5 kolonibildande enheter (CFU)/mL (≥ 10^8 CFU/L) i urin av samma bakterieart i två konsekutiva mittstråleprov (kvinnor) eller en bakterieart i ett prov (män) (429). Med akut cystit avses en infektion som engagerar urinblåsans och urinrörets slemhinnor, vilket ger akuta miktionsbesvär men inte feber eller allmänpåverkan. Febril UVI innebär en febril infektion utgången från urinvägarna som engagerar parenkymatös vävnad i njure och/eller prostata (akut pyelonefrit, akut prostatit).

Escherichia coli (E coli) är den vanligaste orsaken till alla former av UVI i alla åldrar (429). Staphylococcus saprophyticus (S saprophyticus) orsakar akut cystit hos yngre kvinnor, framför allt under slutet av sommaren. Mindre patogena arter (främst övriga gramnegativa tarmbakterier och enterokocker) orsakar sällan sporadisk UVI hos personer med normala urinvägar.

Asymtomatisk bakteriuri (ABU)

ABU förekommer i alla åldrar, och i gruppen äldre är prevalensen mycket hög hos både kvinnor och män. Den höga prevalensen av ABU hos äldre gör att urinstickan är av tveksamt värde i denna population och riskerar att bidra till onödig antibiotikaförskrivning (429). Provtagning med urinsticka eller urinodling i frånvaro av urinvägssymtom rekommenderas inte. Hos patienter med KAD har urinsticka inget diagnostiskt värde eftersom bakteriuri och leukocyturi alltid föreligger.

ABU hos icke-gravida kvinnor ska inte behandlas med antibiotika (429). ABU hos gravida kvinnor ska dock behandlas med antibiotika för att minska risken för febril UVI.

ABU hos män ska endast behandlas inför utvalda urologiska ingrepp (429).

Den höga förekomsten av ABU hos äldre, 25–50 % av kvinnor och 15–40 % av män på särskilt boende, ger upphov till differentialdiagnostiska svårigheter med risk för överanvändning av antibiotika som följd (429). Studier har visat att det oftast inte är symtom från urinvägarna som väcker misstanke om UVI hos patienter på särskilt boende för äldre. Hos flertalet patienter baseras diagnosen UVI i stället på ospecifika symtom som trötthet, oro och förvirring, vilka kan ha många andra orsaker än UVI. Saknas nytillkomna eller förvärrade urinvägssymtom är det osannolikt att ospecifika besvär skulle vara orsakade av akut cystit. Antibiotikabehandling av ABU förlänger inte överlevnaden, minskar inte graden av kroniska inkontinenssymtom och eliminerar inte heller benägenheten för ABU. De lågvirulenta bakterierna riskerar i stället att ersättas av mer virulenta bakterier efter avslutad behandling vilket ökar

risken för symtomgivande UVI i efterförloppet. Antibiotikakurer ökar dessutom risken för biverkningar och att antibiotikaresistenta bakterier selekteras fram i tarmfloran.

Akut cystit (afebril UVI)

Hos friska kvinnor är okomplicerad akut cystit besvärande men ofarligt (429). Infektionen läker spontant inom en vecka hos cirka 30 % av patienterna. Behandling med antibiotika förkortar tiden med symtom. Risken för febril UVI är mycket liten vid obehandlad okomplicerad akut cystit hos kvinnor (0,5–2,6 %).

Vid lindriga besvär rekommenderas symtomlindrande behandling (receptfria analgetika och ökat vätskeintag) och exspektans (429). Vid måttliga besvär förses patienten även med antibiotikarecept i reserv. Vid svåra besvär ges antibiotika direkt.

Urinodling rekommenderas vid graviditet, vid recidiverande, komplicerad eller vårdrelaterad infektion, vid terapisvikt samt vid känd eller misstänkt resistensproblematik (429).

Diagnosen akut cystit hos äldre och multisjuka kvinnor ska baseras på tydliga kliniska symtom och handläggas på samma sätt som vid okomplicerad akut cystit hos friska kvinnor.

Vid antibiotikabehandling rekommenderas som förstahandsval nitrofurantoin och pivmecillinam (429). På grund av hög (15–20 %) resistens hos E coli är trimetoprim andrahandsval. Kinoloner ska inte användas för behandling av cystit. Andelen cefalosporinresistenta gramnegativa tarmbakterier ökar snabbt i världen och också i Sverige. Användningen av cefalosporiner bör därför hållas så låg som möjligt, varför cefadroxil också är andrahandsval.

Behandlingstidens längd är beroende av preparatens farmakokinetik (429). Pivmecillinam, nitrofurantoin och cefalosporiner elimineras snabbt med urinen och terapeutiska urinkoncentrationer bibehålls högst ett dygn efter avslutad terapi. Fem dygns behandling med dessa antibiotika, eller tre dagar för pivmecillinam vid ålder < 50 år, baseras på farmakokinetiska överväganden och klinisk erfarenhet. Trimetoprim ges under 3 dygn, eftersom terapeutiska koncentrationer kvarstår i urinen under flera dygn efter den sista dosen. Korta behandlingstider har flera potentiella fördelar, då minskad förbrukning av antibiotika torde bromsa resistensutvecklingen och även minska risken för bieffekter.

Febril UVI

Febril UVI är en potentiellt allvarlig infektion som alltid ska antibiotikabehandlas (429). Kvinnor med febril UVI kan ofta behandlas poliklinisk med perorala preparat. Sjukhusvård och intravenös antibiotikabehandling rekommenderas för patienter med illamående och kräkningar, allmänpåverkan eller andra tecken på sepsis, samt vid hög ålder, graviditet eller misstanke om antibiotikaresistensproblematik. Urinprov för odling ska alltid tas innan antibiotikabehandling påbörjas.

För peroral behandling väljs i första hand ciprofloxacin (429). Eftersom resistensen mot E coli ökar är risken för terapisvikt vid behandling av febril UVI så pass hög att patienten bör informeras om detta och urinodling alltid tas. Som alternativ finns trimetoprim/sulfa, men på grund av hög resistens hos E coli (15–20 %) bör behandling insättas först efter resistensbestämning som visar att bakterien är känslig för trimetoprim/sulfa. Vid behandling av äldre med trimetoprim/sulfa kan det vara av värde att kontrollera elektrolytstatus efter halva behandlingstiden. Om dessa alternativ inte är aktuella tas kontakt med infektionsläkare för diskussion. Per oral behandling med i andra hand ceftibuten eller i tredje hand cefixim kan vara alternativ, men inledande intravenös behandling kan behövas inför cexifimbehandling (430).

Det finns god vetenskaplig dokumentation för att en 2-veckors kur med en fluorokinolon eller trimetoprim/sulfa ger hög (> 90 %) bakteriologisk och klinisk utläkning vid korttidsuppföljning 2 veckor efter avslutad behandling (431-434). Resultat från studier ger också belägg för att 7 dagars behandling med ciprofloxacin är tillräcklig för behandling av kvinnor (435, 436). I en studie av kvinnor med mild till måttligt svår akut pyelonefrit jämfördes effekten av ciprofloxacin i 7 dagar med trimetoprim/sulfa i 14 dagar (437). Vid korttidsuppföljning efter avslutad behandling gav ciprofloxacin signifikant bättre klinisk utläkning (96 % versus 83 %). Skillnaden förklarades av att en stor andel trimetoprim/sulfaresistenta bakterier orsakade infektion. Flera studier har visat att peroral behandling med cefalosporiner vid akut pyelonefrit hos kvinnor gav signifikant fler asymtomatiska och symtomgivande recidiv jämfört med de som behandlades med en fluorokinolon (431, 432). Däremot förelåg inga skillnader i klinisk utläkning av infektionen. Orsaken till den ökade recidivrisken efter behandling med cefalosporiner beror sannolikt på att dessa preparat mindre effektivt eliminerar uropatogener från tarm- och vaginalfloran än fluorokinoloner. Mot denna bakgrund betraktas cefalosporinerna ceftibuten och cefixim som andra- respektive tredjehandshandspreparat för peroral behandling av pyelonefrit (434). Bland fluorokinolonerna har ciprofloxacin högst aktivitet mot Enterobacteriaceae och Pseudomonas aeruginosa. För att minska risken för resistensutveckling rekommenderas därför ciprofloxacin för behandling av pyelonefrit.

Antibiotika vid UVI

Nitrofurantoin har god aktivitet mot E coli, S saprophyticus och Enterococcus faecalis (E faecalis), men har otillräcklig aktivitet mot Klebsiella species och Proteus species (429). Trots ökad användning de senaste åren är resistensen låg. Nitrofurantoin absorberas fullständigt i övre tunntarmen vilket medför liten påverkan på tarmens mikrobiota. Nitrofurantoin utsöndras via njurarna och ger höga koncentrationer i urinen men inga terapeutiska vävnadskoncentrationer. Vid nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 40 mL/min) blir behandlingseffekten osäker på grund av för låg urinkoncentration och nitrofurantoin ska då inte användas.

Pivmecillinam är en prodrug till mecillinam, vilken har god aktivitet mot E coli, Klebsiella species. och Proteus mirabilis (P mirabilis) (429). Resistensen hos dessa bakterier är fortsatt låg trots ökad användning av pivmecillinam de senaste åren. S saprophyticus är resistent in vitro men elimineras vanligen på grund av de höga

koncentrationer som uppnås i urinen. Pivmecillinam ger inga terapeutiska vävnadskoncentrationer vid standarddosering. Det saknas kliniska studier som ger stöd för behandling med högdos pivmecillinam vid febril UVI. De resistensbesked som ges avseende mecillinam från svenska mikrobiologiska laboratorier gäller enbart behandling av akut cystit och kan inte extrapoleras till att gälla även febril UVI.

E coli, Klebsiella species och Proteus species har låg känslighet mot cefadroxil in vitro, men E coli kan ofta elimineras på grund av höga koncentrationer i urinen (429). Aktivitet föreligger mot S. saprophyticus men inte mot enterokocker. Ceftibuten har god aktivitet mot E coli, Klebsiella species och P mirabilis, men har otillräcklig aktivitet mot enterokocker och stafylokocker. Ceftibuten har använts framför allt för behandling av febril UVI hos barn och gravida kvinnor. Cefixim har god aktivitet mot E coli, Klebsiella species. och P mirabilis men har otillräcklig aktivitet mot enterokocker och stafylokocker. Erfarenheten av detta preparat är liten i Sverige men internationellt används det vid febril UVI framför allt hos barn. Aktuella svenska resistensdata saknas för detta antibiotikum. Läkemedel med cefixim finns endast tillgängligt via licensförskrivning i Sverige. Andelen cefalosporinresistenta gramnegativa tarmbakterier ökar snabbt i världen och också i Sverige. Användningen av cefalosporiner bör därför hållas så låg som möjligt.

Trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol har god aktivitet mot E coli, S saprophyticus, Klebsiella species och Proteus species (429). Resistens hos gramnegativa tarmbakterier ökar och förekommer hos upp mot cirka 20 % av E coli. Vid behandling av akut cystit breddar inte sulfakomponenten nämnvärt det antibakteriella spektrumet, men däremot ökar risken för allvarliga biverkningar. Den aeroba gramnegativa tarmfloran påverkas kraftigt vid behandling och resistenta stammar selekteras lätt. Upprepad behandling med trimetoprim inom ett halvår bör därför undvikas.

Kinoloner har god aktivitet mot E coli, Klebsiella species. och Proteus species (429). Resistens hos gramnegativa tarmbakterier ökar och förekommer hos cirka 8–15 % av isolaten av E coli. Känsliga gramnegativa bakterier i tarmfloran elimineras effektivt och kan därmed minska risken för tidiga recidiv, men resistenta stammar selekteras lätt. Om behandling med en kinolon övervägs till en patient med febril UVI bör i regel ciprofloxacin väljas före andra kinoloner på grund av högre aktivitet mot gramnegativa tarmbakterier och pseudomonasarter.

Urinvägsinfektion hos män

Ta alltid urinodling i samband med insättande av behandling. Om möjligt, avvakta behandling tills svar på urinodling föreligger.

Asymtomatisk bakteriuri (ABU)

ABU är oftast ett harmlöst tillstånd som inte ska behandlas med antibiotika. Undantaget är inför vissa urologiska ingrepp. Bakterierna är lågvirulenta och skyddar mot intrång av mer virulenta, symtomframkallande arter i urinvägarna. Antibiotikabehandling av ABU eliminerar inte benägenheten för ABU utan ökar

risken för symtomgivande UVI i efterförloppet. Upprepade antibiotikakurer ökar även risken för resistensutveckling och biverkningar. Patienter med kvarkateter (KAD) i urinblåsan får alltid bakteriuri.

Akut cystit (afebril UVI)

Förstahandsval

Substans	Dosering	Produktnamn
nitrofurantoin	50 mg x 3 i 7 dagar	generika, t ex Furadantin
pivmecillinam	200 mg x 3 i 7 dagar	generika

Alternativen ovan är likvärdiga.

Uppföljning två veckor efter avslutad behandling rekommenderas för att konstatera klinisk utläkning. Vid kvarvarande symtom bör kontrollodling göras och en bedömning gällande annan genes till patientens besvär.

Febril UVI

Inledande intravenös antibiotikabehandling på sjukhus rekommenderas vid febril UVI med allmänpåverkan, akut bakteriell prostatit och febril UVI efter prostatabiopsi.

Förstahandsval

Substans	Varning	Dosering	Produktnamn
ciprofloxacin[1]		500 mg x 2 i 14 dagar	generika
trimetoprim + sulfametoxazol[2]	-	160 mg/800 mg x 2 i 14 dagar	generika

[1] Miljöbelastande produkt. Ska endast användas på strikta indikationer, se dokumentet Empirisk antibiotikaterapi på Akademiska sjukhuset och Lasarettet i Enköping, Region Uppsala.se (pdf).

[2] Alternativ till ciprofloxacin. Endast aktuellt efter resistensbestämning.

Andrahandsval

Substans	Dosering	Produktnamn
ceftibuten[3]	400 mg x 1 i 14 dagar	Wincef, licensläkemedel

[3] Endast aktuellt vid resistens mot både ciprofloxacin och trimetoprim/sulfa.

Ceftibuten är licenspreparat. Detta förskrivs eller hämtas enligt instruktion i DocPlus: Läkemedel - Behandling med ceftibuten och cefixim på licens, Region Uppsala.se.

UVI hos män orsakas liksom hos kvinnor framförallt av Escherichia coli (E coli) (438). Det sker en ökande resistensutveckling bland gramnegativa bakterier mot de

antibiotika som vanligtvis används för att behandla UVI hos män. I Sverige uppgår resistensen mot ciprofloxacin till 8–15 % hos E coli. Jämfört med kvinnor förekommer en högre andel av andra arter inom Enterobacteriaceae och Enterococcus faecalis hos män vilket kan påverka val av behandling. Eftersom resistensen mot E coli ökar är risken för terapisvikt vid behandling av febril UVI så pass hög att patienten bör informeras om detta.

När män drabbas av UVI är det vanligt att också prostata är engagerad (51). De bakterier som orsakar UVI hos män har i allmänhet en ökad förmåga att bilda biofilm jämfört med stammar som orsakar cystit och pyelonefrit hos kvinnor. I biofilmen är bakterierna skyddade mot värdens infektionsförsvar och effekten av antibiotika. . Vid turbulent urinflöde i urinröret kan sådana bakterier via reflux ta sig upp i utförsgångarna till prostatas perifera delar och genom biofilmsproduktionen orsaka en kronisk infektion. När bakterier frigörs ur biofilmen och är i planktonisk tillväxt, kan dessa orsaka akut inflammation i prostata med feber och förhöjt CRP.

Det är känt att recidiverande UVI hos män ofta orsakas av samma bakteriestam, vilket antas bero på kronisk bakteriell prostatit.

Urinprov för odling och resistensbestämning bör alltid tas innan man påbörjar behandling av män med misstänkt UVI (51, 429).

Asymtomatisk bakteriuri (ABU)

Se motsvarande kapitel Asymtomatisk bakteriuri (ABU) för kvinnor.

Skillnaden är att hos män ska ABU antibiotikabehandlas inför vissa urologiska ingrepp.

Akut cystit (afebril UVI)

Hos för övrigt friska män är okomplicerad akut cystit besvärande men ofarligt. Diagnosen ska baseras på tydliga kliniska symtom med positiv urinodling. Vid irritativa symtom från urinvägarna av icke-bakteriell genes (LUTS) är det nödvändigt att urinodling görs och att man undersöker eventuell annan bakomliggande orsak till patientens symtom.

Det är okänt hur ofta afebril UVI är associerad med en kronisk infektion i prostata (434). Förhöjt PSA ses inte som vid febril UVI, och det är osannolikt att det föreligger en akut ökad inflammatorisk aktivitet i prostata. Till följd av detta och det faktum att ett eventuellt kroniskt infektionsfokus ändå inte kan eradikeras med antibiotika, har Folkhälsomyndigheten bedömt att det inte är nödvändigt att i första hand behandla med kinoloner för att eftersträva höga koncentrationer i prostata. Folkhälsomyndigheten bedömer därför att man bör kunna behandla med nitrofurantoin eller pivmecillinam, och samma rekommendationer ges av Läkemedelsverket (429). Dessa ger en hög antibakteriell aktivitet i urinen och förekomsten av resistens mot dessa läkemedel hos E coli är fortfarande låg. Optimal behandlingstid är okänd, men sju dagars behandling torde i de flesta fall vara tillräcklig. Det ska betonas att sådan behandling bygger på expertutlåtanden och inte

har prövats i kliniska studier. Uppföljning av behandlingseffekten är därför särskilt viktig, och patienter måste informeras om att de ska återkomma vid förvärrade symtom eller om besvären inte viker. Uppföljning två veckor efter avslutad behandling rekommenderas för att konstatera klinisk utläkning. Vid kvarvarande symtom bör kontrollodling göras och en bedömning gällande annan genes till patientens besvär. Trimetoprim är inte förstahandsval vid empirisk behandling eftersom en relativt hög andel av E coli (cirka 25–30 %) är resistenta mot detta preparat (429).

Febril UVI

Vid febril UVI hos män ses som regel prostataengagemang (434, 438). Bakterier har frigjort sig ur biofilm och/eller förkalkningar och orsakar en akut inflammation i prostata. Frisättning av cytokiner orsakar i sin tur feber och förhöjt CRP. Bakterier utsöndras i urinen och ibland även i blodet. I denna situation är det ändamålsenligt att i första hand behandla med ett antibiotikum som förutom i serum och urin även ger goda koncentrationer i prostatas vävnad och utförsgångar. Kinoloner och trimetoprim/sulfametoxazol ger goda koncentrationer i prostata även om infektionsfokus inte kan eradikeras. Optimal behandlingstid är okänd. Två veckors behandling med ciprofloxacin tycks ha lika god effekt som en längre kur på 4 veckor (439). Endast bakterier som befinner sig utanför biofilm och förkalkningar och som orsakar den akuta inflammationen påverkas av antibiotika. Bakterier i biofilm och förkalkningar är inte åtkomliga för antibiotikas verkan vilket innebär att infektionsfokus inte kan elimineras.

Om ciprofloxacin eller trimetoprim/sulfametoxazol inte är aktuella tas kontakt med infektionsläkare för diskussion. Per oral behandling med ceftibuten eller i andra hand cefixim kan vara alternativ, men inledande intravenös behandling kan behövas (430).

Uretrit

Substans	Dosering	Produktnamn
doxycyklin	100 mg x 2 i 7 dagar	generika, t ex Doxyferm

Antibiotikabehandling ska alltid föregås av mikrobiologisk provtagning.

Antibiotikabehandling ska alltid föregås av mikrobiologisk provtagning (51). Provtagning för klamydia och gonorré bör rekommenderas till alla som har haft en ny oskyddad sexuell kontakt det senaste året och/eller som har cervicit- eller uretritbesvär. Klamydia- och gonorréprov analyseras på första urinportionen med DNA/RNA-test (så kallat NAAT-test). För kvinnor kompletteras provet alltid med ett vaginalprov. Om patienten har haft oral- eller analsex kompletteras med NAAT-test från svalg respektive rektum. Vid symtom som skulle kunna kan härröra från en urinvägsinfektion tas också en vanlig urinodling. Provtagning för Mycoplasma genitalium är indicerad vid negativt klamydia- och gonorréprov, kvarvarande symptom efter behandling mot klamydia, vid konstaterad mykoplasmainfektion hos

en fast partner eller vid utredning av inflammatoriska genitala tillstånd som t ex balanit, epididymit, endometrit, salpingit, prostatit.

Vid uretrit ges i första hand doxycyklin i dosen 100 mg x 2 i 7 dagar på grund av möjligheten av klamydiainfektion (440-442). Ett alternativ är azitromycin, men för att undvika resistensutveckling hos Mycoplasma genitalium bör det endast användas om infektion med M genitalium uteslutits (442). Azitromycin är också dyrare och har i jämförande studier inte uppvisat bättre effekt än doxycyklin (443). Andra tetracyklinpreparat kan också övervägas, framför allt om stark UV-exposition inte kan undvikas under behandlingen (442), men störst erfarenhet finns för doxycyklin (443, 444).

Herpesinfektioner

Substans	Produktnamn
valaciklovir	generika

Dosjustering måste göras vid nedsatt njurfunktion, se Fass.se.

Valaciklovir utgörs av aciklovir förenad med aminosyran valin och är en prodrug till aciklovir (445). Efter intag hydrolyseras valaciklovir snabbt i tarmvägg och lever till aciklovir och valin. Endast en mindre mängd valaciklovir kan återfinnas i blodet kort efter intagen dos. Valaciklovir har högre biotillgänglighet (50–60 %) än aciklovir (10–20 %, sjunker med ökande doser), vilket gör att antalet dostillfällen kan minskas. Vid bältros tycks valaciklovir vara mer fördelaktigt än aciklovir, se nedan. Både aciklovir och valaciklovir är tillgängliga som generiska produkter. Prisskillnaden är liten, varför valaciklovir rekommenderas i första hand.

Herpes simplex

Orolabial herpes simplex

Antiviral behandling vid primärinfektion är generellt dåligt dokumenterad (446). Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation kan dock sådan behandling eventuellt vara av värde vid uttalad gingivostomatit. Vid recidiverande infektion bör peroral antiviral behandling övervägas endast vid uttalade besvär eller komplikationer eller vid mycket täta recidiv. Valaciklovir är jämförbar effektmässigt med aciklovir vid denna indikation.

Genital herpes simplex

Jämförande studier av valaciklovir och aciklovir vid genital herpes har inte påvisat några skillnader i effekt (447-451). Detta gäller såväl behandling av nydebuterad genital herpes och akuta skov som profylaktisk behandling för prevention av skov.

Herpes zoster (bältros)

I en stor studie (n ≈ 1 000) där valaciklovir 1 000 mg x 3 jämfördes med aciklovir 800 mg x 5 vid akut skov av bältros hos patienter > 50 år sågs kortare smärtduration (medianvärde 38 dagar versus 51 dagar) och lägre andel patienter med postherpetisk neuralgi > 6 månader (19 % versus 26 %) för valaciklovir om behandling gavs inom 72 timmar efter debut (452). Liknande resultat sågs i en annan mindre studie (453). Vid behandling av akuta skov av bältros hos vuxna > 50 år rekommenderas därför valaciklovir 1 000 mg x 3 före aciklovir 800 mg x 5. Ingen skillnad i effekt har dock noterats beträffande profylaktisk behandling för prevention av skov. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation bör individer under 50 år med okomplicerad bältros inte behandlas med antiviral terapi på grund av marginell klinisk nytta (446).

Odontogena infektioner

Förstahandsval – även vid makulopapulöst exantem utan klåda

Substans	Dosering	Produktnamn
fenoximetylpenicillin	1,6 g x 3 i 5–7 dagar	generika, t ex Kåvepenin

Vid pc-allergi typ 1

Substans	Dosering	Produktnamn
klindamycin	150 mg x 3 i 5–7 dagar	generika, t ex Dalacin

För att få en bestående läkning ska patienten även remitteras till tandläkare för utredning och behandling. Antibiotika ska bara ordineras om patienten är allmänpåverkad (feber, sjukdomskänsla) eller om det föreligger tecken på, alternativt risk för, spridning av infektionen (svullna regionala lymfkörtlar, trismus, sväljningssvårigheter, omfattande extraoral svullnad över okbågen och under mandibelkanten). Vid dessa tillfällen bör antibiotika användas som tilläggsbehandling till dränage. Antibiotika som enda behandling ska endast ges vid de tillfällen då dränage inte kan åstadkommas.

De flesta orala infektioner orsakas av bakterier som är penicillinkänsliga och därför bör penicillin V (fenoximetylpenicillin) användas som förstahandspreparat (454, 455). Vid misstanke om riklig växt av anaeroba bakterier, allvarlig infektion med risk för spridning samt vid terapisvikt kan metronidazol 400 mg x 3 i 5–7 dagar användas, eventuellt i kombination med penicillin V. Rekommenderad dosering av penicillin V är 1,6 g x 3 i 5–7 dagar. Vid penicillinöverkänslighet rekommenderas klindamycin 150 mg x 3 i 5–7 dagar.

För att få en bestående läkning ska patienten även remitteras till tandläkare för utredning och behandling (454, 455). Antibiotika ska bara ordineras om patienten är

allmänpåverkad (feber, sjukdomskänsla) eller om det föreligger tecken på, alternativt risk för, spridning av infektionen (svullna regionala lymfkörtlar, trismus, sväljningssvårigheter, omfattande extraoral svullnad över okbågen och under mandibelkanten). Vid dessa tillfällen bör antibiotika användas som tilläggsbehandling till dränage. Antibiotika som enda behandling ska endast ges vid de tillfällen då dränage inte kan åstadkommas.

Levnadsvanor

Ohälsosamma levnadsvanor ökar risken för många av vår tids stora folksjukdomar, som till exempel hjärt-kärlsjukdom, cancer eller typ 2-diabetes. Tillsammans bidrar dessa levnadsvanor till cirka en femtedel av den samlade sjukdomsbördan i Sverige (230). Rekommendationerna kring icke-farmakologisk behandling vid ohälsosamma levnadsvanor i Rekommenderade läkemedel för vuxna bygger på Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Sedan 2021 finns även ett Vårdprogram för ohälsosamma levnadsvanor, som utgår från Socialstyrelsens nationella riktlinjer, se Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling, Nationellt kliniskt kunskapsstöd.se (pdf).

Utifrån dessa riktlinjer har Region Uppsala tagit fram ett kunskapsunderlag om levnadsvanor (456). Kunskapsunderlaget är Region Uppsalas gemensamma rutin och finns i Levnadsvanor Region Uppsala – kunskapsunderlag, Region Uppsala.se (pdf).

Grunden för de icke-farmakologiska åtgärderna är rådgivning (456). För varje patient görs en enskild bedömning om när och hur frågan om levnadsvanor ska aktualiseras. Hur ofta frågorna bör ställas får bli en individuell bedömning. Ett riktvärde för att uppnå kontinuitet kan vara att frågorna ställs för att uppdatera patientens situation en gång per år. Genom e-tjänsten Mina vårdkontakter kan patienter ha kontakt med vården via internet och kan där besvara frågorna angående levnadsvanor inför ett besök eller som ett led i uppföljning. Personalen kan ta del av svaren under Patientens uppgifter när de skickas över till Cosmic. Se Mina vårdkontakter, 1177.se.

Svaren på frågorna om levnadsvanor dokumenteras i Cosmics journaltabell Levnadsvanor. Skriv också i Anamnes under sökord Levnadsvanor att svar på frågorna finns i journaltabell. Svaren från alla frågetillfällen hos samma vårdgivare, till exempel Region Uppsala, samlas i samma tabell och ger överblick. Journaltabell kräver direktsignering i Cosmic så för personal som ej skriver själv är det i stället möjligt att svarsalternativen dikteras enligt de fasta valen under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal.

Mer information finns via Pingpong och kursen Levnadsvanor - alkohol, fysisk aktivitet, fysisk aktivitet på recept (FaR), matvanor och tobak, se Pingpong för Region Uppsala, lul.se.

Det finns också en instruktionsfilm på Cosmics webbsida på intranätet som visar hur man skapar och fyller i en journaltabell och hur åtgärder dokumenteras, kräver inloggning, se Lokala instruktionsfilmer, Region Uppsala.se.

I detta kapitel återfinns allmänna rekommendationer kring fysisk aktivitet, matvanor och tobaks- och alkoholbruk. Diagnosspecifika rekommendationer finns under respektive sjukdomskapitel när detta är av speciell relevans.

Tobaksbruk

Fråga patienten om rökning, alla former inklusive vattenpipa och e-cigaretter, och snusning enligt nedan eller be patienten fylla i Frågor om levnadsvanor, Region Uppsala.se (pdf).

För stöd för bedömning av formulär, se Frågor om levnadsvanor – Stöd för bedömning av svar, Region Uppsala.se (pdf).

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic, eller dikteras under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal.

Rökning

Har aldrig varit rökare

Har slutat röka för > 6 mån sedan

Har slutat röka för < 6 mån sedan

Röker, men inte dagligen

Röker dagligen:

- 1–9 cigaretter/dag.
- 10–19 cigaretter/dag.
- ≥ 20 cigaretter/dag.

Snusning

Har aldrig varit snusare

Har slutat snusa för > 6 mån sedan

Har slutat snusa för < 6 mån sedan

Snusar, men inte dagligen

Snusar dagligen:

- 1–3 dosor/vecka.
- 4–6 dosor/vecka.
- ≥ 7 dosor/vecka.

Den rekommenderade åtgärdsnivån vid rökning är kvalificerat rådgivande samtal. För patienter som snusar dagligen rekommenderas rådgivande samtal. För gravida eller ammande gäller rekommendationen även vid tillfällighetssnusning eller -rökning.

Vid operation rekommenderas tobakstopp i minst 4 men helst 8 veckor både före och efter det planerade ingreppet, men är också viktigt vid akuta operationer. Vid vissa operationer krävs totalt nikotinstopp.

Vidtagna åtgärder dokumenteras i journal med KVÅ-koder inom öppenvården, och genom att man upprättar en individuell vårdplan, GVP Tobak, inom slutenvården.

Enkla råd – < 5 minuter – KVÅ-kod DV111

Ge rådet att sluta med tobak. Informera och ge enkla råd:

- Sätt stoppdag.
- Vid behov förskriv eller rekommendera nikotinläkemedel.
- Nya vanor och strategier vid nikotinsug.

- Undersök intresse för vidare stöd och hänvisa eller remittera vidare till tobaksavvänjare på:
    - Vårdcentraler.
    - Lungkliniken vid Akademiska sjukhuset.
    - Nationella Sluta-röka-linjen, kan ge stöd via tolk:
        - Telefonnummer: 020-84 00 00.
        - Webbplats: Sluta-röka-linjen.se.

Råden kan kompletteras med skriftlig information som exempel:

Broschyren Goda levnadsvanor gör skillnad, se HFS-material att ladda ner, Nätverket för hälsofrämjande hälso- och sjukvård.se.

Tobak och din hälsa, Region Uppsala.se (pdf).

Rökning och snusning, 1177.se.

Rådgivande samtal – 10–15 minuter, ibland upp till 30 minuter – KVÅ-kod DV112

Rådgivande dialog om tobaksbruk anpassad till patientens hälsa, risknivå och andra förutsättningar. Innehållet är följande:

- Stärk motivationen.
- Diskutera tidigare erfarenhet och tobaksberoendet.
- Överväg om behov finns av avvänjningsläkemedel.
- Diskutera strategier vid nikotinsug samt återfallsprevention.
- Hänvisa eller remittera till tobaksavvänjare på:
    - Vårdcentraler.
    - Lungkliniken vid Akademiska sjukhuset.
    - Nationella Sluta-röka-linjen via:
        - Telefonnummer: 020-84 00 00.
        - Webbplats: Sluta-röka-linjen.se.
- Komplettera gärna med skriftlig information, se under Enkla råd.

Kvalificerat rådgivande samtal – Tobaksavvänjning – KVÅ-kod DV113

Tobaksavvänjning genomförs i grupp eller individuellt med beteendevetenskaplig metod av diplomerade tobaksavvänjare och är mer omfattande än rådgivande samtal. I grupper deltar 5–10 deltagare vid cirka 8 träffar, omkring 1 timme per gång. Kvalificerat rådgivande samtal erbjuds även av nationella Sluta-röka-linjen, för kontaktuppgifter se under Enkla råd.

Var finns tobaksavvänjarna?

Tobaksavvänjare finns på i stort sett alla vårdcentraler, såväl offentliga som privata, och vid Lungkliniken på Akademiska sjukhuset. Den nationella Sluta-röka-linjen erbjuder kostnadsfri rådgivning och är ett bra komplement. De kan också ge stöd via tolk. För kontaktuppgifter se under Enkla råd.

Uppföljning

Patienter som har fått rådgivande samtal följs upp minst en gång. Patienter som fått kvalificerat rådgivande samtal följs upp 3, 6 och 12 månader efter tobaksstopp. Uppföljningen är en del av behandlingen och kan ske genom besök, brev eller via telefon.

Läkemedelsbehandling

Se Tobaksberoende.

Rekommendationerna kring tobaksbruk och icke-farmakologisk behandling bygger på Socialstyrelsens nationella riktlinjer (230), se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

För lokalt anpassade riktlinjer (456), se Levnadsvanor Region Uppsala – kunskapsunderlag, Region Uppsala.se (pdf).

Rökning

All rökning är förenad med hälsorisker men risken ökar med antalet cigaretter. Vuxna dagligrökare har en kraftigt till mycket kraftigt förhöjd risk för sjukdom, sänkt livskvalitet och förtida död (230). Vid behandling av sjukdom är rökstopp alltid en viktig del av insatserna.

För vissa grupper är rökning mer riskfyllt än för andra (230). Det är särskilt angeläget att dessa patienter får hjälp och stöd att sluta röka. Exempel på högriskgrupper är personer med hjärt-kärlsjukdom, diabetes, astma, KOL, cancer, långvarig smärta, schizofreni, depression, övervikt, hypertoni, eller blodfettsrubbningar. Andra högriskgrupper är personer med fysisk, psykisk eller kognitiv funktionsnedsättning, eller med social sårbarhet såsom låg socioekonomisk status. Till gruppen högriskpatienter räknas också patienter med olycksfallsskada eller flera ohälsosamma levnadsvanor samtidigt.

Även vissa tillstånd är mer riskfyllda än andra, exempelvis inför operation samt vid graviditet (230). Rökning inför operation ökar risken för bland annat sämre sårläkning och hjärt-kärlkomplikationer. Generellt rekommenderas uppehåll i 4–8 veckor både före och efter en operation, men är också viktigt i efterförloppet vid akuta, oplanerade operationer. Rökning under graviditet ökar risken för ohälsa för kvinnan och för spädbarnet samt för graviditetskomplikationer. Amning rekommenderas dock oavsett om mamman använder tobak eller inte (456).

Läs mer i Region Uppsalas kunskapsunderlag om levnadsvanor i Levnadsvanor Region Uppsala – kunskapsunderlag, Region Uppsala.se (pdf).

Snusning

Daglig snusning hos vuxna ger något till måttligt förhöjd risk för sjukdom och sänkt livskvalitet (230). Att snusa en dosa per dag eller mer ökar risken att utveckla typ 2-diabetes med cirka 70 %, oberoende av livsstilen i övrigt (79). För en person som snusar 5–6 dosor per vecka ökar risken med cirka 40 %. Man har inte kunnat se att snusning ökar risken att drabbas av hjärtinfarkt och stroke men det ökar dödligheten om man drabbas (196). Snus är även olämpligt vid behandling av högt blodtryck och kärlkramp. Nikotin försämrar kärlens elasticitet vilket motverkar medicineringen.

Risken att utveckla cancer på grund av snusning är i nuläget oklar. Det finns för få studier publicerade på enskilda typer av cancer. Snus innehåller dock ämnen som är potentiellt cancerframkallande, såsom tungmetaller, nitrosaminer och rester av bekämpningsmedel.

Snusning under graviditeten innebär en ökad risk för ohälsa hos kvinnan men även en ökad risk för dödföddhet liksom för tidig födsel och låg födelsevikt hos barnet vilket medför ökad risk för perinatal sjuklighet och dödlighet (230, 457).

Bedömning av tobaksbruk

Fråga patienten om rökning och snusning enligt nedanstående eller be patienten fylla i ett frågeformulär, se Frågor om levnadsvanor, Region Uppsala.se (pdf).

För personal finns ett stöd för bedömning av svar, se Frågor om levnadsvanor – Stöd för bedömning av svar, Region Uppsala.se (pdf).

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic. I journalen anges under sökordet Levnadsvanor under Anamnes att svar på frågorna finns i journaltabell. Alternativt diktera under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal.

Rökning	**Snusning**
Har aldrig varit rökare	Har aldrig varit snusare
Har slutat röka för > 6 mån sedan	Har slutat snusa för > 6 mån sedan
Har slutat röka för < 6 mån sedan	Har slutat snusa för < 6 mån sedan
Röker, men inte dagligen	Snusar, men inte dagligen
Röker dagligen: • 1–9 cigaretter/dag. • 10–19 cigaretter/dag. • ≥ 20 cigaretter/dag.	Snusar dagligen: • 1–3 dosor/vecka. • 4–6 dosor/vecka. • ≥ 7 dosor/vecka.

Åtgärd

Den rekommenderade åtgärdsnivån vid rökning är kvalificerat rådgivande samtal (230). För patienter som snusar dagligen rekommenderas rådgivande samtal. För gravida eller ammande gäller rekommendationen även vid tillfällighetssnusning eller -rökning.

Vid operation rekommenderas tobakstopp i 4–8 veckor både före och efter det planerade ingreppet, men är också viktigt vid akuta operationer. Vid vissa operationer krävs totalt nikotinstopp (230).

Vidtagna åtgärder dokumenteras i journal med KVÅ-koder inom öppenvården, och genom att man upprättar en individuell vårdplan, GVP Tobak, inom slutenvården. Om patienten avböjer vidare åtgärd dokumenteras det.

Enkla råd – KVÅ-kod DV111

Detta innebär cirka 5 minuters information och korta, standardiserade råd och rekommendationer (230, 456), se Enkla råd om att sluta med tobak, Socialstyrelsen.se (pdf).

Gör så här:

- Ge rådet att sluta med tobak.
- Informera och ge enkla råd som sätt stoppdag, vid behov nikotinläkemedel, nya vanor och strategier vid röksug.
- Undersök intresse för vidare stöd och hänvisa eller remittera vidare till tobaksavvänjare på:
    - Vårdcentraler.
    - Lungkliniken vid Akademiska sjukhuset.
    - Nationella Sluta-röka-linjen via:
        - Telefonnummer: 020-84 00 00.
        - Webbplats: Sluta-röka-linjen.se.

Råden kan kompletteras med skriftlig information som exempel:

Broschyren Goda levnadsvanor gör skillnad, se HFS-material att ladda ner, Nätverket för hälsofrämjande hälso- och sjukvård.se.

Tobak och din hälsa, Region Uppsala.se (pdf).

Rökning och snusning, 1177.se.

Rådgivande samtal – KVÅ-kod DV112

Detta innebär rådgivande dialog om tobaksbruk anpassad till patientens hälsa, risknivå och andra förutsättningar. Tidsåtgången är vanligen 5–15 minuter men ibland upp till 30 minuter. Innehållet är följande (230, 456):

- Stärk motivationen.
- Diskutera tidigare erfarenhet och tobaksberoendet.
- Överväg om behov finns av avvänjningsläkemedel.
- Diskutera strategier vid röksug samt återfallsprevention.
- Hänvisa eller remittera till tobaksavvänjare på:
    - Vårdcentraler.
    - Lungkliniken vid Akademiska sjukhuset.
    - Nationella Sluta-röka-linjen via:
        - Telefonnummer: 020-84 00 00.
        - Webbplats: Sluta-röka-linjen.se.
- Komplettera gärna med skriftlig information, se under Enkla råd.

Kvalificerat rådgivande samtal – tobaksavvänjning – KVÅ-kod DV113

Detta är den effektivaste åtgärden (230, 456). Tobaksavvänjning inom regionen genomförs med beteendevetenskaplig metod av diplomerade tobaksavvänjare och är tidsmässigt mer omfattande än rådgivande samtal. Åtgärderna är strukturerade och teoribaserade och ges i grupp eller individuellt. Modellen innehåller en tydlig och strukturerad vägledning med hemuppgifter. Uppföljning genomförs efter 3, 6 och 12 månader. I grupper deltar 5–10 deltagare vid cirka 8 träffar, omkring 1 timme per gång.

Kvalificerat rådgivande samtal erbjuds även av nationella Sluta-röka-linjen, för kontaktuppgifter se under Enkla råd – KVÅ-kod DV111.

Åtgärd i samband med operation

Information om tobaksbruk och om man har förklarat vikten av tobaksstopp i samband med operation dokumenteras i alla remisser till opererande verksamheter, och i journal inom specialistsjukvården under sökordet Rökstopp i samband med operation.

I slutenvården finns åtgärden: Rökstopp inför operation, under sökordet Information i vårdplanen GVP Tobak.

Öppenvård/Primärvård/Mottagning

Arbetsprocess:

- Patienter som skickas på remiss för bedömning inför operation ska tillfrågas av läkaren eller annan vårdpersonal om tobaksbruk.

- Tobaksbrukare ges enkla råd, se Enkla råd - KVÅ-kod DV111, och erbjuds alltid kvalificerad rådgivning, tobaksavvänjning.
- Uppföljning av tobaksfrihet och fortsatt kontakt efter operation sker enligt överenskommelse mellan tobaksavvänjare och patient eller vid eventuell medicinsk uppföljning i primärvård.

Slutenvård

Arbetsprocess:

- Följ upp om tobaksbruk vid mottagningsbesök.
- Ge enkla råd enligt Enkla råd (KVÅ-kod DV111).
- Hänvisa eller remittera vidare till tobaksavvänjare på vårdcentraler, Lungkliniken vid Akademiska sjukhuset eller den nationella Sluta-röka-linjen som också kan ge stöd via tolk.
- Komplettera gärna med skriftlig information om tobaksfrihet i samband med operation.

Var finns tobaksavvänjarna?

Tobaksavvänjare finns på i stort sett alla vårdcentraler, såväl offentliga som privata, och vid Lungkliniken på Akademiska sjukhuset. Den nationella Sluta-röka-linjen erbjuder kostnadsfri rådgivning och är ett bra komplement. De kan också ge stöd via tolk.

Uppföljning

Patienter som har fått rådgivande samtal ska följas upp minst en gång. Patienter som fått kvalificerat rådgivande samtal ska följas upp vid 3, 6 och 12 månader efter tobaksstopp. Uppföljningen är en del av behandlingen och kan ske genom besök, telefon eller på annat sätt.

Alkoholbruk

Ställ frågorna 1 och 2 nedan eller be patienten fylla i Frågor om levnadsvanor, Region Uppsala.se (pdf).

Visa gärna en bild på standardglasen. För stöd för bedömning av formulär, se Frågor om levnadsvanor – Stöd för bedömning av svar, Region Uppsala.se (pdf).

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic, eller dikteras under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal. Alternativt kan AUDIT-formuläret användas. AUDIT-formulär finns i Cosmic:

- Välj Ny blankett under menyvalet Journal.
- Sök efter AUDIT.

- Endast slutpoäng enligt AUDIT införs i journaltabell.

Veckokonsumtion	Intensivkonsumtion – berusningsdrickande
1. Hur många standardglas dricker du en vanlig vecka?	2. Hur ofta dricker du 4 standardglas eller mer vid ett och samma tillfälle?
Dricker inte alkohol	Dricker inte alkohol
< 1 standardglas	Aldrig
1–4 standardglas	Mer sällan än ett tillfälle i månaden
5–9 standardglas	Varje månad
10–14 standardglas	Varje vecka
≥ 15 standardglas	Dagligen eller nästan dagligen
En veckokonsumtion från 10 glas innebär riskbruk.	Varje månad eller oftare innebär riskbruk.
Observera att allt alkoholbruk hos gravida definieras som riskbruk.	Observera att allt alkoholbruk hos gravida definieras som riskbruk.

Dessa gränser gäller för både män och kvinnor, men vårdpersonalen behöver alltid göra en individuell bedömning. Vid riskbruk rekommenderas rådgivande samtal, men även enkla råd är av värde. Har patienten ett alkoholberoende, hänvisa vidare till lämplig instans, se under Resurser vid behov av mer hjälp.

Alkoholuppehåll i 4–8 veckor både före och efter operation rekommenderas.

Vidtagna åtgärder dokumenteras i journal med KVÅ-koder inom öppenvården, och genom att man upprättar en individuell vårdplan, GVP Alkohol, inom slutenvården.

Enkla råd – < 5 minuter – KVÅ-kod DV121

Informera patienten att en hög veckokonsumtion/frekvent intensivkonsumtion/berusningsdrickande innebär ett riskbruk.

Använd någon av broschyrerna:

- Broschyren Goda levnadsvanor gör skillnad, se HFS-material att ladda ner, Nätverket för hälsofrämjande hälso- och sjukvård.se.
- Alkohol och din hälsa, Region Uppsala.se (pdf).

Ge broschyren till patienten och uppmuntra/motivera till konsumtion med mindre risk. Dokumentera med KVÅ-kod DV121 inom öppenvården, och genom individuell vårdplan, GVP Alkohol, inom slutenvården.

Rådgivande samtal – 10–15 minuter, ibland upp till 30 minuter – KVÅ-kod DV122

Rådgivande samtal är den åtgärd som rekommenderas vid riskbruk och förutsätter vissa kunskaper kring riskbruk och ohälsa.

Gör så här:

- Samtala med patienten kring alkoholkonsumtion anpassad till ålder, hälsa, relaterade symtom och risknivå, gärna med motiverande strategier.
- Använd broschyrerna: Goda levnadsvanor gör skillnad eller Alkohol och din hälsa, se länkar under Enkla råd ovan.
- Om det behövs en utökad bedömning kan AUDIT-formuläret användas om det inte redan är gjort, se ovan.
- Patienten kan även ges möjlighet att använda webb- och telefonbaserad rådgivning via:
    - Så kan du ändra dina alkoholvanor, 1177.se.
    - Alkoholhjälpen.se.
    - Alkoholprofilen.se.
    - Alkohollinjen:
        - Alkohollinjen.se.
        - Telefonnummer: 020-84 44 48.

Resurser vid behov av mer hjälp – kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV123

Kommuners stöd gällande alkohol

Kommun	Verksamhet	Telefonnummer
Enköping	Nyängens öppenvårdsmottagning	0171-6295 96
Heby	Beroendeteamet	0224-360 25
Håbo	Avdelningen Stöd till vuxna	0171-525 00
Knivsta	Råd och Stöd	018-34 70 00
Tierp	Beroendemottagning Gula villan	0293-21 80 16
Uppsala	Råd- och behandlingsgruppen	018-727 14 70
Älvkarleby	Individ- och familjeomsorgen	026-832 33 073-712 75 92
Östhammar	Omsorg och stöd	0173-860 00

Beroendemedicinsk vård

Verksamhet	Telefonnummer
Beroendemedicinska mottagningen, Akademiska sjukhuset.se	018-611 21 00
Håbo – Enköpings psykiatrimottagning, e-post: enkopings.psykiatrimottagning@akademiska.se.	0171-41 84 52
Mobila beroendesjuksköterskor exklusive Håbo och Enköping	018-614 01 76 018-617 10 29

För patienter från andra regioner än Uppsala, kontakta kurator i hemregionen för hjälp med kontaktuppgifter till lämplig instans.

Läkemedelsbehandling vid alkoholberoende

Se Alkoholberoende.

Enligt Världshälsoorganisationen, WHO, har mer än 60 sjukdomar samband med hög alkoholkonsumtion. Man behöver inte vara alkoholberoende för att råka ut för en alkoholrelaterad sjukdom; även måttlighetsdrickare drabbas. Vuxna med ett riskbruk av alkohol har kraftigt förhöjd risk för sjukdom, sänkt livskvalitet och förtida död (230). Exempel på högriskgrupper är personer med hjärt-kärlsjukdom, diabetes, leverpåverkan, psoriasis, cancer, långvarig smärta, schizofreni, ångest eller depression, övervikt, hypertoni, eller blodfettsrubbningar. Andra högriskgrupper är personer med fysisk, psykisk eller kognitiv funktionsnedsättning, eller med social sårbarhet såsom låg socioekonomisk status. Till gruppen högriskpatienter räknas också patienter med olycksfallsskada eller flera ohälsosamma levnadsvanor samtidigt. Andra särskilda riskgrupper är gravida, unga vuxna, samt personer som ska genomgå operation. Det finns ingen tydlig gräns för riskfri alkoholkonsumtion, eftersom känsligheten varierar mellan olika individer. Risken för sjukdom ökar gradvis ju mer alkohol man dricker.

Rekommendationerna kring bedömning av alkoholbruk och icke-farmakologisk behandling av riskbruk bygger på Socialstyrelsens nationella riktlinjer (230), se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

För lokalt anpassade riktlinjer (456), se Levnadsvanor Region Uppsala – kunskapsunderlag, Region Uppsala.se (pdf).

Bedömning av alkoholbruk

Ställ frågorna 1 och 2 nedan eller be patienten fylla i ett formulär med frågorna, visa gärna en bild på standardglasen, se Frågor om levnadsvanor, Region Uppsala.se (pdf).

För personal finns ett stöd för bedömning av svar, se Frågor om levnadsvanor – Stöd för bedömning av svar, Region Uppsala.se (pdf).

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic. I journalen anges under sökordet Levnadsvanor under Anamnes att svar på frågorna finns i journaltabell. Alternativt diktera under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal. Som ett alternativ och vid utökad bedömning kan hela AUDIT-formuläret med 10 frågor användas.

AUDIT-formulär finns i Cosmic:

- Välj Ny blankett under menyvalet Journal.
- Sök efter AUDIT.
- Endast slutpoäng enligt AUDIT införs i journaltabell.

Veckokonsumtion	**Intensivkonsumtion – berusningsdrickande**
1. Hur många standardglas dricker du en vanlig vecka?	2. Hur ofta dricker du 4 standardglas eller mer vid ett och samma tillfälle?
Dricker inte alkohol	Dricker inte alkohol
< 1 standardglas	Aldrig
1–4 standardglas	Mer sällan än ett tillfälle i månaden
5–9 standardglas	Varje månad
10–14 standardglas	Varje vecka
≥ 15 standardglas	Dagligen eller nästan dagligen
En veckokonsumtion från 10 glas innebär riskbruk.	Varje månad eller oftare innebär riskbruk.
Observera att allt alkoholbruk hos gravida definieras som riskbruk.	Observera att allt alkoholbruk hos gravida definieras som riskbruk.

Åtgärd

Vid riskbruk rekommenderas rådgivande samtal, men även enkla råd är av värde. Har patienten ett alkoholberoende, hänvisa vidare till lämplig instans, se under Resurser vid behov av mer hjälp.

Alkoholuppehåll i minst 4 men helst 8 veckor både före och efter operation rekommenderas. Vidtagna åtgärder dokumenteras i journal med KVÅ-koder inom öppenvården, och genom att man upprättar en individuell vårdplan, GVP Alkohol, inom slutenvården. Om patienten avböjer vidare åtgärd dokumenteras det.

Enkla råd – KVÅ-kod DV121

Om patienten har riskbruk baserat på antingen veckokonsumtion eller intensivkonsumtion, informera om att en hög veckokonsumtion/frekvent intensivkonsumtion, berusningsdrickande, innebär ett riskbruk.

Använd någon av broschyrerna:

Broschyren Goda levnadsvanor gör skillnad, se HFS-material att ladda ner, Nätverket för hälsofrämjande hälso- och sjukvård.se.

Alkohol och din hälsa, Region Uppsala.se (pdf).

Ge broschyren till patienten och uppmuntra/motivera till konsumtion med mindre risk. Erbjud sedan patienten vidare åtgärd enligt nedan.

Rådgivande samtal – KVÅ-kod DV122

Rådgivande samtal är den åtgärd som rekommenderas vid riskbruk och förutsätter vissa kunskaper kring riskbruk och ohälsa. Detta innefattar att man har genomgått Region Uppsalas aktuella Pingpongutbildningar samt utöver detta tillägnat sig ytterligare kunskap, till exempel läst boken: Alkohol – en fråga för oss i vården.

Gör så här:

- Samtala med patienten kring alkoholkonsumtion anpassad till ålder, hälsa, relaterade symtom och risknivå, gärna med motiverande strategier.
- Använd broschyrerna: Goda levnadsvanor gör skillnad eller Alkohol och din hälsa.
- Vid behov av utökad bedömning, om det inte redan är gjort, använd AUDIT-formuläret, se ovan.
- Patienten kan även ges möjlighet att använda webb- och telefonbaserad rådgivning via:
    - Så kan du ändra dina alkoholvanor, 1177.se.
    - Alkoholhjälpen.se.
    - Alkoholprofilen.se.
    - Alkohollinjen:
        - Alkohollinjen.se.
        - Telefonnummer: 020-84 44 48.

Resurser vid behov av mer hjälp – kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV123

Vid alkoholberoende finns hjälp att få av personal med särskild utbildning i beteendevetenskaplig metodik. Fråga om patienten önskar vidare samtal eller rådgivning och hänvisa till lämplig instans, se nedan.

Kommuners stöd gällande alkohol

Kommun	Verksamhet	Telefonnummer
Enköping	Nyängens öppenvårdsmottagning	0171-6295 96
Heby	Beroendeteamet	0224-360 25
Håbo	Avdelningen Stöd till vuxna	0171-525 00
Knivsta	Råd och Stöd	018-34 70 00
Tierp	Beroendemottagning Gula villan	0293-21 80 00
Uppsala	Råd- och behandlingsgruppen	018-727 14 70
Älvkarleby	Individ- och familjeomsorgen	026-832 10 070-666 43 32
Östhammar	Omsorg och stöd	0173-860 00

Beroendemedicinsk vård

Verksamhet	Telefonnummer
Beroendemedicinska mottagningen, Akademiska sjukhuset.se.	018-611 21 00
Håbo – Enköpings psykiatrimottagning, e-post: enkopings.psykiatrimottagning@akademiska.se.	0171-41 84 52
Mobila beroendesjuksköterskor exklusive Håbo och Enköping	018-614 01 76 018-617 10 29

För patienter från andra regioner än Uppsala, kontakta kurator i hemregionen för hjälp med kontaktuppgifter till lämplig instans.

Åtgärd i samband med operation

Personer med riskbruk av alkohol som ska genomgå operation har en ökad risk att få komplikationer vid operationen och i efterförloppet och rådgivande samtal har hög prioritet (230). I dagsläget är kunskapen otillräcklig gällande var gränsen går för riskfri alkoholkonsumtion i samband med operation varför alkoholuppehåll i minst 4 men helst 8 veckor både före och efter operation rekommenderas.

Information om alkoholfrihet i samband med operation dokumenteras i Cosmic med fasta val under sökordet Åtgärd, under sökordet Information. I slutenvården finns åtgärden alkoholfrihet i samband med operation, under sökordet Information i vårdplanen GVP Alkohol.

Öppenvård/Primärvård/Mottagning

Arbetsprocess:

- Patienter som skickas på remiss för bedömning inför operation tillfrågas av läkaren om alkohol.
- Ge enkla råd enligt Enkla råd - KVÅ-kod DV121.
- Personer med riskbruk av alkohol erbjuds rådgivande samtal och/eller hänvisas till ovanstående instanser.

Slutenvård

Arbetsprocess:

- Följ upp om alkoholbruk i samband med operation.
- Hänvisa eller remittera vidare enligt ovan vid behov.

Uppföljning

Patienter som har fått rådgivande samtal för riskbruk ska följas upp minst en gång per år med samma frågor om alkohol och eventuellt ny åtgärd. Uppföljningen är en del av behandlingen och kan ske genom besök, telefon eller på annat sätt.

Fysisk aktivitet

OBS! I detta avsnitt ges endast generella rekommendationer. För diagnosspecifika rekommendationer, se Fyss 2021 - Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling, eller Fyss.se.

Ställ frågorna nedan om patientens fysiska aktivitet beträffande typ och omfattning eller be patienten fylla i Frågor om levnadsvanor, Region Uppsala.se (pdf).

För stöd för bedömning av formulär, se Frågor om levnadsvanor – Stöd för bedömning av svar, Region Uppsala.se (pdf).

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic, eller dikteras under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal.

Fysisk aktivitet

Hur mycket tid ägnar du en vanlig vecka åt fysisk aktivitet?

Svar anges i antal minuter/vecka

Fysisk aktivitet innebär aktivitet med måttlig intensitet som ger en ökning av puls och andning (varm) t ex promenader och trädgårdsarbete.

Fysisk träning

Hur mycket tid ägnar du en vanlig vecka åt fysisk träning som får dig andfådd?

Svar anges i antal minuter/vecka

Fysisk träning innebär aktivitet med hög intensitet som ger en markant ökning av puls och andning (svettig) t ex löpning och bollsport.

Allmänna rekommendationer

För att främja hälsa, minska risken att utveckla sjukdom och förebygga förtida död rekommenderas vuxna, från 18 år, att vara fysiskt aktiva minst på nivån för vardagsmotion, måttlig intensitet, 150 minuter per vecka. Om man i stället utför fysisk träning, hög intensitet, bör man komma upp i minst 75 minuter per vecka. Borg RPE-skalan (rate of perceived exertion) kan användas för skattning av intensitet baserat på den upplevda fysiska ansträngningen, se nedan.

Vardagsmotion och fysisk träning kan med fördel kombineras under veckan. Den totala tiden bör då vara minst 150 minuter per vecka. Antalet minuter vardagsmotion och fysisk träning läggs ihop, men tiden för fysisk träning räknas dubbelt. Exempel: 45 minuters vardagsmotion + 45 minuters fysisk träning blir 45 + 90 = 135 aktivitetsminuter. Aktiviteten bör spridas ut över flera dagar och utföras i pass om minst 10 minuter.

Utöver den pulshöjande aktiviteten rekommenderas att ta regelbundna pauser från stillasittande samt att träna styrketräning av stora muskelgrupper två gånger/vecka.

Med styrketräning avses återkommande övningar som genomförs med syfte att förbättra styrka och muskulär uthållighet. Ett träningspass utgörs av 8–10 olika övningar för olika muskelgrupper. Varje övning utförs med 8–12 repetitioner som upprepas 2–3 gånger (set).

Observera att ovanstående rekommendationer är riktvärden och att den enskilda patienten kan behöva inleda med lägre frekvens och kortare duration. Patienter som av olika anledningar inte kan nå upp till de allmänna rekommendationerna bör uppmuntras att vara så aktiva som tillståndet medger. Även små ökningar av aktivitet ger stora hälsovinster. De som har allra mest att vinna på att öka sin fysiska aktivitet är de som idag rör på sig allra minst.

Fysisk aktivitet hos äldre individer – över 65 år

För den äldre befolkningen är rekommendationerna desamma som för vuxna i övrigt, men med tillägget att äldre även bör träna balans för att minska risken för fall och benbrott längre fram i livet.

BORG RPE-SKALA

Poäng	Ansträngning	Intensitet
6	Ingen ansträngning	Ingen
7	Extremt lätt	Ingen
8	Extremt lätt – mycket lätt	Ingen
9	Mycket lätt	Låg
10	Mycket lätt – lätt	Låg
11	Lätt	Låg
12	Lätt – något ansträngande	Måttlig
13	Något ansträngande	Måttlig
14	Något ansträngande – ansträngande	Hög
15	Ansträngande	Hög

16	Ansträngande – mycket ansträngande	Hög
17	Mycket ansträngande	Hög
18	Mycket – extremt ansträngande	-
19	Extremt ansträngande	-
20	Maximal ansträngning	-

Åtgärder vid otillräcklig fysisk aktivitet

Vid otillräcklig fysisk aktivitet rekommenderas rådgivande samtal, men även enkla råd är av värde. För gravida med både otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor rekommenderas dock i första hand kvalificerat rådgivande samtal.

Vidtagna åtgärder dokumenteras i journal med KVÅ-koder inom öppenvården, och genom att man upprättar en individuell vårdplan, GVP Fysisk aktivitet, inom slutenvården.

Enkla råd – < 5 minuter – KVÅ-kod DV131

Ge rådet att öka den fysiska aktiviteten. Använd gärna:

- Kapitlet om fysisk aktivitet i broschyren Goda levnadsvanor gör skillnad, se HFS-material att ladda ner, Nätverket för hälsofrämjande hälso- och sjukvård.se.
- Fysisk aktivitet och din hälsa, Region Uppsala.se (pdf).
- Fysisk aktivitet och träning, 1177.se.

Rådgivande samtal – 10–15 minuter, ibland upp till 30 minuter – KVÅ-kod DV132

Rådgivande samtal rekommenderas i första hand vid otillräcklig fysisk aktivitet. Man har en dialog om ökad fysisk aktivitet utifrån patientens situation, hälsa och risknivå. Motiverande strategier kan inkluderas. Kompletteras med skriftlig ordination Fysisk aktivitet på recept (FaR) eller tips om stegräknare, samt med skriftligt material, se under Enkla råd ovan.

Kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV133

Kvalificerat rådgivande samtal utförs med beteendevetenskaplig metod av särskilt utbildad personal och rekommenderas endast för gravida med både otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor. Tidsmässigt mer omfattande än det rådgivande samtalet och som regel vid upprepade tillfällen. Kan kompletteras med skriftlig ordination på FaR eller tips om stegräknare.

Fysisk aktivitet på recept (FaR)

FaR förskrivs till patienter med otillräcklig fysisk aktivitet och kan användas både i sjukdomsförebyggande och behandlande syfte. All legitimerad personal får förskriva FaR. Erbjud kontakt med Friskvårdslotsen, se nedan.

Patienter som får FaR betalar själva för de aktiviteter de väljer att utföra, och frikort gäller ej. Målsättningen är att hitta en aktivitet som patienten kan fortsätta med även utan FaR. FaR-blanketten finns i blankettbiblioteket i Cosmic.

Friskvårdslots

Patienter som fått FaR erbjuds kontakt med Friskvårdslotsen vid RF-SISU Uppland. Där arbetar hälsopedagoger som ger stöd att hitta lämpliga aktiviteter utifrån ordinationen i FaR, och som motiverar och följer upp hur det går. Friskvårdslotsarna har inte tillgång till Cosmic eller tolk. All kontakt sker per telefon och är kostnadsfri för patienten.

Om patienten samtycker till kontakt, kryssa i rutan för detta på FaR-blanketten och skriv ut två exemplar. Ett lämnas till patienten, och ett skickas per post till:

Friskvårdslotsen
RF-SISU Uppland
Box 23062
750 23 Uppsala

Läs mer på Friskvårdslotsning, RF-SISU Uppland.se.

Uppföljning

Uppföljningen är en viktig del av behandlingen och kan ske genom besök, telefon eller på annat sätt. Patienter som har fått rådgivande samtal följs upp minst en gång. För de som fått FaR som skickats till friskvårdslots, får förskrivaren en skriftlig utvärdering efter avslutad lotsning. Denna dokumenteras i journalen.

Otillräcklig fysisk aktivitet under en längre tid innebär en kraftigt förhöjd risk för sjukdom, sänkt livskvalitet och förtida död (230). Exempel på högriskgrupper är personer med hjärt-kärlsjukdom, diabetes, astma, KOL, cancer, långvarig smärta, schizofreni, depression, övervikt, hypertoni, eller blodfettsrubbningar. Andra högriskgrupper är personer med fysisk, psykisk eller kognitiv funktionsnedsättning, eller med social sårbarhet såsom låg socioekonomisk status. Till gruppen högriskpatienter räknas också patienter med olycksfallsskada eller flera ohälsosamma levnadsvanor samtidigt. Rekommendationerna kring bedömning av fysisk aktivitet och åtgärder vid otillräcklig sådan bygger på Socialstyrelsens nationella riktlinjer (230), se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

För lokalt anpassade riktlinjer (456), se Levnadsvanor Region Uppsala – kunskapsunderlag, Region Uppsala.se (pdf).

Bedömning av fysisk aktivitet

Ställ frågorna nedan om patientens fysiska aktivitet beträffande typ och omfattning eller be patienten fylla i ett formulär med frågorna (230), se Frågor om levnadsvanor, Region Uppsala.se (pdf).

För personal finns ett stöd för bedömning av svar, se Frågor om levnadsvanor – Stöd för bedömning av svar, Region Uppsala.se (pdf).

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic, eller dikteras under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal.

Fysisk aktivitet	**Fysisk träning**	**Stillasittande**
1. Hur mycket tid ägnar du en vanlig vecka åt fysisk aktivitet?	2. Hur mycket tid ägnar du en vanlig vecka åt fysisk träning som får dig andfådd?	3. Hur ofta sitter du under ett normalt dygn om man räknar bort sömn?
Svar anges i antal minuter/vecka	Svar anges i antal minuter/vecka	Svar anges i antal minuter/vecka
Fysisk aktivitet innebär aktivitet med måttlig intensitet som ger en ökning av puls och andning (varm) t ex promenader och trädgårdsarbete.	Fysisk träning innebär aktivitet med hög intensitet som ger en markant ökning av puls och andning (svettig) t ex löpning och bollsport.	

Gränsen för otillräckligt fysisk aktivitet går vid < 150 aktivitetsminuter per vecka räknat per 10 minuter. Totala antalet aktivitetsminuter är summan av vardagsmotion (fysisk aktivitet av måttlig intensitet) och dubbla tiden för fysisk träning (fysisk aktivitet av hög intensitet). Exempel: 45 minuters promenad + 45 minuters löpning blir 45 + 90 = 135 aktivitetsminuter. Borg RPE-skalan (rate of perceived exertion) kan användas för skattning av intensitet.

Med styrketräning avses återkommande övningar som genomförs med syfte att förbättra styrka och muskulär uthållighet (230). Ett träningspass utgörs av 8–10 olika övningar för olika muskelgrupper. Varje övning utförs med 8–12 repetitioner som upprepas 2–3 gånger (set).

Observera att ovanstående rekommendationer är riktvärden och att den enskilda patienten kan behöva inleda med lägre frekvens och kortare duration.

Resultatet av bedömningen dokumenteras i journaltabell för levnadsvanor. Tiden för veckans vardagsmotion och för veckans fysiska träning förs in. Under sökordet Total aktivitetstid räknas antalet aktivitetsminuter automatiskt ut av Cosmic. Under sökordet Levnadsvanor under Anamnes dokumenteras att svar på frågorna finns i journaltabell.

Åtgärd

Vid otillräcklig fysisk aktivitet rekommenderas rådgivande samtal, men även enkla råd är av värde (230). För gravida med både otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor rekommenderas dock i första hand kvalificerat rådgivande samtal.

Vidtagna åtgärder dokumenteras i journal med KVÅ-koder inom öppenvården, och genom att man upprättar en individuell vårdplan, GVP Fysisk aktivitet, inom slutenvården. Om patienten avböjer vidare åtgärd dokumenteras även det.

Enkla råd – KVÅ-kod DV131

Omfattning i tid max 5 minuter. Ge rådet att öka den fysiska aktiviteten.

Använd gärna:

Kapitlet om fysisk aktivitet i broschyren Goda levnadsvanor gör skillnad, se HFS-material att ladda ner, Nätverket för hälsofrämjande hälso- och sjukvård.se.

Fysisk aktivitet och din hälsa, Region Uppsala.se (pdf)

Fysisk aktivitet och träning, 1177.se.

Vid behov komplettera med återbesök eller hänvisa till annan lämplig vårdgivare.

Rådgivande samtal – KVÅ-kod DV132

Rådgivande samtal rekommenderas i första hand vid otillräcklig fysisk aktivitet. Omfattning i tid cirka 10–15 minuter, men ibland upp till 30 minuter. Man har en dialog om ökad fysisk aktivitet utifrån patientens situation, hälsa och risknivå. Motiverande strategier kan inkluderas. Kompletteras med skriftlig ordination, Fysisk aktivitet på recept (FaR), eller tips om stegräknare, samt med skriftligt material, se under Enkla råd – KVÅ-kod DV131. Se även Dagbok för fysisk aktivitet, Region Uppsala.se.

Kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV133

Kvalificerat rådgivande samtal utförs med beteendevetenskaplig metod av särskilt utbildad personal och rekommenderas endast vid diabetes. Tidsmässigt är detta mer omfattande än det rådgivande samtalet och ska som regel ske vid upprepade tillfällen. Detta kan kompletteras med skriftlig ordination, FaR, eller tips om stegräknare och särskild uppföljning.

Fysisk aktivitet på recept – FaR – KVÅ-kod DV200

Grunden i FaR är det individuella rådgivande samtalet där målsättning och planering av överenskommen fysisk aktivitet förstärks genom en skriftlig ordination samt en individuellt anpassad uppföljning. FaR är en del av den medicinska behandlingen och förskrivs till patienter som är i behov av extra stöd att komma i gång eller att öka sin fysiska aktivitet. All legitimerad personal får förskriva FaR, men det är viktigt att göra en bedömning av patientens medicinska status och veta hur ordinationen påverkar denna, läs mer på Fyss.se.

Man kan ordinera både vardagsmotion och/eller mer intensiva fysiska aktiviteter. FaR-blanketten finns i blankettbiblioteket i Cosmic. Det finns även en utbildning Fysisk aktivitet på recept, se Pingpong för Region Uppsala, lul.se.

Planera uppföljning samt slussa patienten vidare till en aktivitetsarrangör om det blir aktuellt, se vidare under Friskvårdslots.

Friskvårdslots

Vårdgivaren som förskrivit FaR® kan erbjuda patienten kontakt med Friskvårdslotsen vid RF-SISU Uppland. Där arbetar hälsopedagoger/fysioterapeuter/arbetsterapeuter som ger stöd att hitta lämpliga aktiviteter utifrån ordinationen i FaR®, och som motiverar och stödjer patienten till en beteendeförändring. Friskvårdslotsarna har inte tillgång till Cosmic. All kontakt sker per telefon och är kostnadsfri för patienten. Friskvårdslotsarna har tillgång till tolk. Kryssa i och skriv patientens modersmål på FaR®-blanketten. Friskvårdslotsarna är utbildade inom Motiverande samtal (MI). Om patienten samtycker till kontakt, kryssa i rutan för detta på FaR®-blanketten och skriv ut två exemplar. Ett lämnas till patienten, och ett skickas per post till:

RF-SISU Uppland

Friskvårdslotsen

Råbyvägen 77, 754 60 UPPSALA

Aktivitetskatalogen hittar du på: www.motioniuppland.se

Läs mer om Friskvårdslotsen på RF-SISU Upplands hemsida, Rfsisu.se.

Uppföljning

Uppföljningen är en viktig del av behandlingen för att öka följsamheten hos patienten och kan ske genom fysiskt besök, telefon eller digitalt besök. Patienter som har fått rådgivande samtal följs upp minst en gång. För de som fått FaR® som skickats till friskvårdslots, får förskrivaren en skriftlig utvärdering efter avslutad lotsning. Denna dokumenteras i journalen i journalmallen: ”*Händelse/uppföljning FaR återrapport.”* KVÅ-kod AW005.

Matvanor

För att ta reda på om en person har ohälsosamma matvanor används Socialstyrelsen kostindex, som ger en uppskattning av kostens näringsmässiga kvalitet. Ställ frågorna nedan och poängsätt eller be patienten fylla i Frågor om levnadsvanor, Region Uppsala.se (pdf).

För stöd för bedömning av formulär, se Frågor om levnadsvanor – Stöd för bedömning av svar, Region Uppsala.se (pdf).

Det är viktigt att tänka på att för vissa sjukdomstillstånd är de allmänna kostråden inte förenliga med sjukdomsanpassade kostråd. Det finns också flera tillstånd och diagnoser då patienter ska remitteras för kost- och nutritionsbehandling hos dietist oberoende av kostindex.

Frågor om levnadsvanor

1. Hur ofta äter du grönsaker och/eller rotsaker?

Svarsalternativ	Poäng
Två gånger per dag eller oftare	3 p
En gång per dag	2 p
Några gånger i veckan	1 p
En gång i veckan eller mer sällan	0 p

2. Hur ofta äter du frukt och/eller bär?

Svarsalternativ	Poäng
Två gånger per dag eller oftare	3 p
En gång per dag	2 p
Några gånger i veckan	1 p
En gång i veckan eller mer sällan	0 p

3. Hur ofta äter du fisk eller skaldjur som huvudrätt, i sallad eller som pålägg?

Svarsalternativ	Poäng
Tre gånger i veckan eller oftare	3 p
Två gånger i veckan eller oftare	2 p
En gång i veckan	1 p
Några gånger i månaden eller mer sällan	0 p

4. Hur ofta äter du kaffebröd, choklad/godis, chips eller läsk/saft?

Svarsalternativ	Poäng
Två gånger per dag eller oftare	0 p
Dagligen	1 p
Några gånger i veckan	2 p
En gång i veckan eller mer sällan	3 p

5. Hur ofta äter du frukost?

Svarsalternativ
Dagligen
Nästan varje dag
Några gånger i veckan
En gång i veckan eller mer sällan

Poängen summeras till ett kostindex där **9–12 poäng** indikerar hälsosamma matvanor, medan **0–4 poäng** tyder på betydande ohälsosamma matvanor. Målsättningen är att erbjuda stöd till personer som äter allra sämst, det vill säga 0–4 poäng. För personer med **5–8 poäng** görs en individuell bedömning av lämplig åtgärd. Frågan om frukost är inte poängsatt men säger något om måltidsordning och planering. Särskild uppmärksamhet riktas till de med låga poäng, som sällan äter frukost och samtidigt har övervikt eller fetma.

Mät också längd, vikt och eventuellt midjemått samt räkna ut BMI.

BMI	**Vuxna**	**≥ 70 år**
Undervikt	< 18,5	< 22
Normalvikt	18,5–24,9	22–27
Övervikt	25–29,9	25–29,9
Fetma	≥ 30	≥ 30

Midjemått	**Kvinnor**	**Män**
Ökade hälsorisker	> 80 cm	> 94 cm
Mycket ökade hälsorisker	> 88 cm	> 102 cm

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic, eller dikteras under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal. Åtgärder enligt nedan rekommenderas.

Kostindex	**Åtgärd**
0–4 poäng	Betydande ohälsosamma matvanor. Ge enkla, standardiserade råd om mat. Kan kompletteras med livsmedelsverkets kostråd skriftligt. Erbjud och motivera till kvalificerat rådgivande samtal.
5–8 poäng	Individuell bedömning utifrån patientens diagnos och behov. Erbjud enkla råd, rådgivande samtal eller kvalificerat rådgivande samtal beroende på den sammantagna riskbedömningen och patientens motivationsgrad.
9–12 poäng	Patienten följer i stort rekommendationerna.

Vidtagna åtgärder dokumenteras i journal med KVÅ-koder inom öppenvården, och genom att man upprättar en individuell vårdplan, GVP Risk för malnutrition, inom slutenvården.

Enkla råd – < 5 minuter – KVÅ-kod DV141

Information och korta, standardiserade råd för att göra patienten uppmärksam på att matvanorna har betydelse för hälsan. Kan ges i samband med att frågorna ställs.

Enkla råd kan ges av alla medarbetare inom hälso- och sjukvården:

- När det är aktuellt, beroende på patientens tillstånd, diagnos och kunskapsnivå kan man uppmuntra till bättre matvanor utifrån Livsmedelsverkets kostråd.
- Undersök intresse för vidare stöd och hänvisa eller remittera vidare till dietist eller annan personal för kvalificerat rådgivande samtal.
- Kan kompletteras med skriftlig information, till exempel:
    - Broschyren Goda levnadsvanor gör skillnad, se HFS-material att ladda ner, Nätverket för hälsofrämjande hälso- och sjukvård.se.
    - Mat och din hälsa, Region Uppsala.se (pdf).
    - Äta för att må bra, 1177.se.
- Livsmedelsverket har tagit fram en webbsida för vårdpersonal om hälsosam mat, se Prata mat, rädda liv, Livsmedelsverket.se.

Rådgivande samtal – 10–15 minuter, ibland upp till 30 minuter – KVÅ-kod DV142

Man har en rådgivande dialog om mat anpassad till patientens ålder, hälsa, risknivå och andra förutsättningar. Detta kan ske i samband med screeningstillfället, vid ett återbesök eller ett besök som gäller något annat. Dialogen kan också vara en del i en gruppbehandling, eller som en del av en motiverande strategi om patienten inte är redo eller inte uppfyller kriterier för kvalificerat rådgivande samtal. Komplettera gärna med skriftligt material, se under Enkla råd.

Kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV143

Kvalificerat rådgivande samtal genomförs av legitimerad dietist eller legitimerad personal med hög kompetens inom kost och nutrition och som har utbildats i patientcentrerad samtalsmetodik och motiverande strategier.

Uppföljning

Patienter som har fått rådgivande samtal följs upp minst en gång. Beträffande kvalificerat rådgivande samtal ingår erbjudande om uppföljning med flera återbesök om patienten är motiverad.

Ohälsosamma matvanor definieras som matvanor där energiintag, näringsintag, livsmedelsval, tillagningsform eller måltidsmönster inte motsvarar individens behov (230). Sammantaget bedöms ohälsosamma matvanor ge en kraftigt förhöjd risk för sjukdom, sänkt livskvalitet och förtida död. Ohälsosamma matvanor ökar risken för övervikt och fetma, diabetes typ 2, hjärtkärlsjukdom, vissa cancerformer och kan närmast fördubbla risken för att dö i förtid. Ohälsosamma matvanor hos befolkningen och undernäring bland äldre och sjuka är stora hälsoproblem i Sverige

Rekommendationerna kring bedömning av matvanor och åtgärder vid ohälsosamma sådana bygger på Socialstyrelsens nationella riktlinjer (230), se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

För lokalt anpassade riktlinjer (456), se Levnadsvanor Region Uppsala – kunskapsunderlag, Region Uppsala.se (pdf).

De allmänna kostrekommendationerna för att motverka våra vanligaste folksjukdomar är Livsmedelsverkets kostråd och Nordiska näringsrekommendationer (458). Hälsosamma matvanor är också en viktig del av behandlingen vid flertalet sjukdomar. Det finns även särskilda rekommendationer för behandling av undernäring hos äldre på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka äldre, Region Uppsala.se.

För vissa grupper är ohälsosamma matvanor mer riskfyllda än för andra (230). Exempel på högriskgrupper är personer med hjärt-kärlsjukdom, diabetes, cancer, långvarig smärta, schizofreni, depression, övervikt, hypertoni, eller blodfettsrubbningar. Andra högriskgrupper är personer med fysisk, psykisk eller kognitiv funktionsnedsättning, eller med social sårbarhet såsom låg socioekonomisk status. Till gruppen högriskpatienter räknas också patienter med olycksfallsskada eller flera ohälsosamma levnadsvanor samtidigt. Även gravida är en riskgrupp.

Bedömning av matvanor

För att ta reda på om en person har ohälsosamma matvanor används Socialstyrelsen kostindex (230), som ger en uppskattning av kostens näringsmässiga kvalitet, utifrån frågor om hur man äter och dricker.

Ställ frågorna nedan och poängsätt eller be patienten fylla i ett formulär med frågorna (230), se Frågor om levnadsvanor, Region Uppsala.se (pdf).

För personal finns ett stöd för bedömning av svar, se Frågor om levnadsvanor – Stöd för bedömning av svar, Region Uppsala.se (pdf).

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic, eller dikteras under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal.

1. Hur ofta äter du grönsaker och/eller rotsaker?

Svarsalternativ	**Poäng**
Två gånger per dag eller oftare	3 p
En gång per dag	2 p
Några gånger i veckan	1 p
En gång i veckan eller mer sällan	0 p

2. Hur ofta äter du frukt och/eller bär?

Svarsalternativ	Poäng
Två gånger per dag eller oftare	3 p
En gång per dag	2 p
Några gånger i veckan	1 p
En gång i veckan eller mer sällan	0 p

3. Hur ofta äter du fisk eller skaldjur som huvudrätt, i sallad eller som pålägg?

Svarsalternativ	Poäng
Tre gånger i veckan eller oftare	3 p
Två gånger i veckan eller oftare	2 p
En gång i veckan	1 p
Några gånger i månaden eller mer sällan	0 p

4. Hur ofta äter du kaffebröd, choklad/godis, chips eller läsk/saft?

Svarsalternativ	Poäng
Två gånger per dag eller oftare	0 p
Dagligen	1 p
Några gånger i veckan	2 p
En gång i veckan eller mer sällan	3 p

5. Hur ofta äter du frukost?

Svarsalternativ
Dagligen
Nästan varje dag
Några gånger i veckan
En gång i veckan eller mer sällan

Poängen summeras till ett kostindex där 9–12 poäng indikerar hälsosamma matvanor, medan 0–4 poäng tyder på betydande ohälsosamma matvanor. Målsättningen med frågorna är att kunna erbjuda ett utökat stöd till personer som äter allra sämst, det vill säga de som får 0–4 poäng. För personer med 5–8 poäng inom

de prioriterade grupperna görs en individuell bedömning av lämplig åtgärd. Frågan om frukost är inte poängsatt men säger något om måltidsordning och planeringsförmåga. Personer som äter frukost regelbundet är ofta mer fysiskt aktiva jämfört med personer som inte gör det. Att regelbundet äta frukost kan leda till ett mer balanserat matintag och val av mindre energität mat resten av dagen. Särskild uppmärksamhet ska riktas till de med låga poäng, som sällan äter frukost och samtidigt har övervikt eller fetma.

Mät också längd och vikt samt räkna ut Body Mass Index (BMI). Alla patienter ska vägas och mätas, inte enbart tillfrågas. Midjemått är ett användbart riskmått som ger kompletterande information och kan användas när så anses lämpligt.

$$BMI = \frac{vikt}{längd^2}$$

Vid beräkning av BMI ska vikt anges i kg och längd i meter.

BMI räknas ut automatisk i Cosmic om vikt och längd finns angivet.

Klassificering av BMI och midjemått för vuxna enligt WHO är följande:

BMI	**Vuxna**	**≥ 70 år**
Undervikt	< 18,5	< 22
Normalvikt	18,5–24,9	22–27
Övervikt	25–29,9	25–29,9
Fetma	≥ 30	≥ 30

Midjemått	**Kvinnor**	**Män**
Ökade hälsorisker	> 80 cm	> 94 cm
Mycket ökade hälsorisker	> 88 cm	> 102 cm

Svaren förs in i journaltabellen för levnadsvanor i Cosmic. Under sökordet Levnadsvanor under Anamnes dokumenteras att svar på frågorna finns i journaltabell. Alternativt diktera under sökordet Levnadsvanor i kronologisk journal. Längd, vikt och BMI registreras i journaltabellen Observationslista eller i en journalmall.

Åtgärd

Åtgärder enligt nedan rekommenderas i Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Kostindex	Åtgärd
0–4 poäng	Betydande ohälsosamma matvanor. Ge enkla, standardiserade råd om mat. Kan kompletteras med livsmedelsverkets kostråd skriftligt. Erbjud och motivera till kvalificerat rådgivande samtal.
5–8 poäng	Individuell bedömning utifrån patientens diagnos och behov. Erbjud enkla råd, rådgivande samtal eller kvalificerat rådgivande samtal beroende på den sammantagna riskbedömningen och patientens motivationsgrad.
9–12 poäng	Patienten följer i stort rekommendationerna.

Vidtagna åtgärder dokumenteras i journal med KVÅ-koder inom öppenvården, och genom att man upprättar en individuell vårdplan, GVP Risk för malnutrition, inom slutenvården. Om patienten avböjer vidare åtgärd dokumenteras även det.

Enkla råd – KVÅ-kod DV141

Information och korta, standardiserade råd som i första hand handlar om att göra patienten uppmärksam på att matvanorna har betydelse för hälsan och för den aktuella sjukdomen. Kan ges i samband med att frågorna ställs.

Enkla råd kan ges av alla medarbetare inom hälso- och sjukvården:

- För de allra flesta är det bra att äta frukost, lunch och middag, det vill säga att ha en regelbunden måltidsordning.
- När det är aktuellt, beroende på patientens tillstånd, diagnos och kunskapsnivå kan patienten uppmuntras till bättre matvanor utifrån Livsmedelsverkets kostråd som bygger på de Nordiska näringsrekommendationerna.
- Undersök intresse för vidare stöd och hänvisa eller remittera vidare till dietist eller annan personal för kvalificerat rådgivande samtal.
- Kan kompletteras med skriftlig information, till exempel:
    - Broschyren Goda levnadsvanor gör skillnad, se HFS-material att ladda ner, Nätverket för hälsofrämjande hälso- och sjukvård.se.
    - Mat och din hälsa, Region Uppsala.se (pdf).
    - Äta för att må bra, 1177.se.
- Livsmedelsverket har tagit fram en webbsida för vårdpersonal om hälsosam mat, se Prata mat, rädda liv, Livsmedelsverket.se.

Rådgivande samtal – KVÅ-kod DV142

Man har en rådgivande dialog på 10–15 minuter om mat anpassad till patientens ålder, hälsa, risknivå och andra förutsättningar. Detta kan ske i samband med screeningstillfället, vid ett återbesök eller ett besök som gäller något annat. Dialogen kan också vara en del i en gruppbehandling, eller som en del av en motiverande strategi om patienten inte är redo eller inte uppfyller kriterier för kvalificerat rådgivande samtal. Komplettera gärna med skriftligt material, se Enkla råd - KVÅ-kod DV141.

Kvalificerat rådgivande samtal – KVÅ-kod DV143

Detta utförs med beteendevetenskaplig metod av särskilt utbildad personal och innebär en strukturerad rådgivning om mat med uppföljning i form av flera besök, via telefon, sms eller på annat sätt. Samtalet är anpassat utifrån patientens förväntningar, motivation, tidigare erfarenheter, ekonomi, funktionella och sociala situation, samt diagnos eller tillstånd. Man kompletterar med olika verktyg såsom matdagbok, anpassade recept, inköpslista med mera.

Kvalificerat rådgivande samtal genomförs av legitimerad dietist eller legitimerad personal med god kompetens inom kost och nutrition, vilket innebär kunskap om Nordiska näringsrekommendationer, näringslära, livsmedelskunskap, matlagningsteknik, kostundersökningsmetodik, sjukdom och ätande, åtgärder vid risk för undernäring, särskilt äldre och kroniskt sjuka, samt mat och måltider i sitt sociala, kulturella och emotionella sammanhang. Man ska ha genomgått utbildning i patientcentrerad samtalsmetodik och motiverande strategier och regelbundet arbeta med matvaneförändringar, kost och nutrition.

Uppföljning

Patienter som har fått rådgivande samtal följs upp minst en gång. Beträffande kvalificerat rådgivande samtal ingår erbjudande om strukturerad uppföljning med flera återbesök om patienten är motiverad. I slutet följs patienten upp på nytt efter 6–12 månader med samma frågor om matvanor. Uppföljningen är en del av behandlingen och kan ske genom besök, brev eller via telefon.

Mage-tarm

Dyspepsi och reflux

Förstahandsval

Substans	Produktnamn	Kommentar
esomeprazol[1]	generika	även receptfritt
lansoprazol	generika	-
omeprazol[1]	generika	även receptfritt
pantoprazol	generika	-

[1] Omeprazol, liksom esomeprazol, **kan höja plasmakoncentrationen av citalopram/escitalopram** med 50–100 %. Detta kan medföra en risk för QT-förlängning av citalopram/escitalopram. Övriga SSRI kan kombineras med omeprazol/esomeprazol. Om samtidig behandling med citalopram/escitalopram är nödvändig bör man överväga byte av protonpumpshämmare till lansoprazol eller pantoprazol, som inte har uppvisat samma grad av farmakokinetisk interaktion. Läs mer under Specifika ångestsyndrom och Depression.

Omeprazol/esomeprazol **kan även minska effekten av klopidogrel**. Om samtidig behandling är nödvändig bör man överväga byte av protonpumpshämmare till lansoprazol eller pantoprazol.

Ovanstående protonpumpshämmare (PPI) är likvärdiga. Som egenvårdsbehandling vid lindriga besvär kan även alginsyra (Gaviscon, Galieve) eller en histamin-2-receptorblockerare (famotidin, Pepcid) användas. Dessa är inte förmånsberättigade. Famotidin bör inte användas vid gravt nedsatt njurfunktion på grund av risk för ackumulering.

Observera att behandling med protonpumpshämmare vid oundersökt och funktionell dyspepsi endast bör ges efter särskilt övervägande enligt Svensk Gastroenterologisk Förening och SFAM, se Outredd dyspepsi, okomplicerade duodenal- och ventrikelsår samt funktionell dyspepsi - nationell riktlinje, Svensk gastroenterologi.se (pdf).

Behandling med PPI bör regelbundet omprövas för att undvika långvarig, onödig behandling.

Utsättning av behandling med protonpumpshämmare

Utsättning kan ske tvärt, men det finns en risk att patienten får symtomåterfall en tid efter utsättning på grund av reboundfenomen vid behandling > 4–8 veckor. Behandlingen kan då behöva sättas in igen men i nedtrappande dos upp till 12 veckor. Har behandlingen inte överskridit 4–8 veckor kan dosen då trappas ned under 4 veckor. Nedtrappning kan ske med lägre dos protonpumpshämmare, H_2-receporblockerare, som är svagare än protonpumpshämmare, och/eller antacida/alginsyra. Om man väljer att sätta ut behandlingen tvärt bör patienten upplysas om denna risk och man bör ha en plan för hur man hanterar detta.

Behandling vid graviditet och amning

Omeprazol, esomeprazol och lansoprazol kan användas under graviditet utan ökad risk för fostret. För pantoprazol är erfarenheten ringa. Omeprazol, esomeprazol och pantoprazol går bra att använda under amning. Det saknas uppgifter för lansoprazol. Alginsyra går bra att använda under graviditet och amning. För famotidin är erfarenheten vid graviditet begränsad, men kan användas under amning.

Levnadsvanor

Övervikt och fetma har satts i samband med en ökad risk för gastroesofagal reflux och viktnedgång tycks ha en positiv effekt på symtomatologin. Denna patientgrupp bör därför bedömas vad gäller fysisk aktivitet och matvanor, och vid behov erbjudas stöd till förändring, se Fysisk aktivitet och Matvanor.

Även höjd huvudände under natten kan inverka positivt. Det vetenskapliga underlaget för att interventioner kring levnadsvanor skulle påverka symtomatologin vid funktionell dyspepsi är begränsat, men erfarenhetsmässigt förbättras vissa patienter efter allmänna råd avseende måltidsordning, portionsstorlek, minskat fettintag med mera.

Det finns inget vetenskapligt stöd för skillnad i effektivitet mellan olika protonpumpshämmare (459). H_2-receptorblockerare har en något lägre effekt på syrahämningen.

Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol och pantoprazol som generiska produkter har väsentligen jämförbart pris i ekvivalenta doser.

H_2-receptorblockeraren famotidin är ej förmånsberättigad. Famotidin kan vara olämpligt hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av risk för ackumulering och bland annat CNS-biverkningar (460-462).

Dyspepsi

Syrahämmande läkemedel, framförallt PPI, kan ge en viss symtomlindring vid funktionell dyspepsi, det vill säga ingen organisk förklaring vid gastroskopi (463). NNT för behandling med protonpumpshämmare är cirka 10 men lägre för H_2-receptorblockerare. Eventuellt behandlingsförsök måste utvärderas.

Vid känd organisk dyspepsi behandlas grundsjukdomen (463). Vid oundersökt dyspepsi bör i första hand utredning göras. Om provbehandling med protonpumpshämmare eller H_2-receptorblockerare ändå bedöms lämplig måste denna utvärderas. Det är tveksamt om antacida har bättre effekt än placebo och rekommenderas inte (464).

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

Behandling med protonpumpshämmare är effektivare än behandling med H_2-receptorblockerare både vad gäller symtomlindring och utläkning av eventuell esofagit (465). Begränsade data talar för att antacida inte har bättre effekt än placebo i detta avseende. Alginsyra har en viss effekt och kan prövas som egenvård vid lindriga besvär (466, 467).

Utsättning av behandling med protonpumpshämmare

Utsättning av protonpumpshämmare kan göras tvärt, men eftersom kroppen kompenserar för den syrahämmande effekten av protonpumpshämmare genom ökad bildning av gastrin kan reboundfenomen uppkomma då behandlingen avslutas (468). Efter långvarig behandling brukar besvären uppträda efter 1–4 veckor. Detta kan medföra återupptagen behandling trots att grundorsaken inte längre går att påvisa. Hypersekretion av syra kan kvarstå 8–26 veckor efter avslutande av en 1 år lång behandling (469). Om man väljer att sätta ut behandlingen tvärt bör patienten upplysas om denna risk och man bör ha en plan för hur man hanterar detta.

Protonpumpshämmare som använts regelbundet kan alltså, efter eventuellt symtomrecidiv efter utsättning, behöva sättas in igen för att sedan fasas ut gradvis. Nedtrappning kan ske med lägre dos protonpumpshämmare, H_2-receporblockerare, som är svagare än protonpumpshämmare, och/eller antacida/alginsyra. En gradvis nedtrappning av dosen under upp till 12 veckor rekommenderas om kontinuerlig behandling har pågått i > 1-2 månader (470). Har behandlingen inte överskridit 1–2 månader kan dosen trappas ned under 4 veckor.

Levnadsvanor och GERD/dyspepsi

Baserat på interventionsstudier eller epidemiologiska studier har viktnedgång, rökstopp, undvikande av sena måltider samt höjd huvudände under natten uppvisat positiv effekt på symtom vid GERD (471-473).

Om levnadsvanor har någon effekt på risken för funktionell dyspepsi är bristfälligt undersökt, och det saknas för närvarande stöd för att interventioner kring levnadsvanor har någon effekt på symtomatologin (463, 474, 475). Erfarenhetsmässigt förbättras vissa patienter med funktionell dyspepsi efter allmänna råd avseende måltidsordning, portionsstorlek, minskat fettintag med mera.

Behandling vid graviditet och amning

Omeprazol, esomeprazol och lansoprazol kan användas under graviditet utan ökad risk för fostret (476). För pantoprazol är erfarenheten ringa, även om likheten med omeprazol antyder att riskerna är obetydliga.

Omeprazol, esomeprazol och pantoprazol går bra att använda under amning (477). Läkemedlen passerar över i bröstmjölk i låg grad. Det saknas uppgifter för lansoprazol, men Janusmed amning gör ändå bedömningen att detta läkemedel går bra att använda vid amning baserat på data för andra protonpumpshämmare (477).

Alginsyra går bra att använda under graviditet och amning (476) (477). För famotidin är erfarenheten vid graviditet begränsad (476), men kan användas under amning (477).

Ulcus

Substans	Produktnamn	Kommentar
esomeprazol[1]	generika	även receptfritt
lansoprazol	generika	-
omeprazol[1]	generika	även receptfritt
pantoprazol	generika	-

[1] Omeprazol/esomperazol interagerar med citalopram/escitalopram samt klopidogrel, se Dyspepsi och reflux.

Ovanstående alternativ är likvärdiga.

Vid Helicobacter pylori-positiva duodenal-/ventrikelsår ges 1 veckas behandling med

PPI[2] x 2 + klaritromycin 500 mg x 2 + amoxicillin 1 g x 2.

Vid pc-allergi

PPI[2] x 2 + klaritromycin 500 mg x 2 + metronidazol 400–500 mg x 2.

Vid ventrikelsår fortsätter behandling med PPI[2] till endoskopiverifierad läkning.

[2] PPI = protonpumpshämmare (proton pump inhibitor).

Protonpumpshämmare vid graviditet och amning

Se Dyspepsi och reflux.

Levnadsvanor

Rökning och riskbruk av alkohol har satts i samband med en ökad risk för ulcus. Man bör därför bedöma tobaksbruk och alkoholvanor, och vid behov erbjuda patienten stöd till förändring, se Tobaksbruk och Alkoholbruk.

Det finns starkt stöd för att behandling med protonpumpshämmare är kostnadseffektivt vid sår i tarm och magsäck. Protonpumpshämmare, i kombination med antibiotika, är förstahandsmedel vid behandling av sår i tolvfingertarm, och vid de flesta sår i magsäcken (459). Vid sår i magsäcken ska man ta prov för Helicobacter pylori (H pylori).

Använda i godkända doser ger omeprazol, esomeprazol, lansoprazol och pantoprazol likvärdiga behandlingsresultat (459). Som generiska produkter är priset väsentligen jämförbart i ekvivalenta doser.

Eradikering av Helicobacter pylori

Behandling mot H pylori-infektionen minskar betydligt risken för återfall av duodenal- och ventrikelsår (465). Nationell riktlinje från Svensk Gastroenterologisk Förening och SFAM rekommenderar följande vid H pylori-positiva duodenal-/ventrikelsår (463):

1. Identifiera och om möjligt eliminera riskfaktorer såsom regelbunden konsumtion av salicylater/NSAID och tobaksanvändning.
2. 1 veckas trippelterapi med protonspumphämmare (motsvarande omeprazol 20 mg x 2) + klaritromycin 500 mg x 2 + amoxicillin 1 g x 2.

   Alternativt vid pc-allergi:

   1 veckas trippelterapi med protonspumphämmare (motsvarande omeprazol 20 mg x 2) + metronidazol 400–500 mg x 2 + klaritromycin 500 mg x 2.
3. Vid ventrikelsår fortsätter behandling med protonspumphämmare, motsvarande omeprazol 40 mg x 1 eller 20 mg x 2, till endoskopiverifierad läkning.

Se Outredd dyspepsi, okomplicerade duodenal- och ventrikelsår samt funktionell dyspepsi - nationell riktlinje, Svensk gastroenterologi.se (pdf).

Levnadsvanor och ulcus

Rökning och riskbruk av alkohol har i epidemiologiska studier satts i samband med en ökad risk för både H pylori-relaterade ulcus och NSAID-orsakade ulcus (463, 465). Det saknas dock interventionsstudier som har undersökt effekten av rökstopp eller minskad alkoholkonsumtion.

Ulcusprofylax vid behandling med riskläkemedel för ulcus/magblödning

Behandling med PPI bör övervägas hos patienter som har riskfaktorer för ulcus/blödningar, särskilt patienter med tidigare ulcus som behandlas med trombocythämmande läkemedel, NSAID, antikoagulantia, per oral kortisonterapi eller SSRI/SNRI. PPI-profylax bör även övervägas hos äldre patienter (> 65 år) som samtidigt behandlas med kombinationer av ovanstående riskläkemedel. Indikation för PPI-profylax stärks ytterligare om patienten fått dyspeptiska besvär under tidigare behandling med ovanstående riskläkemedel. Observera att dubbel trombocythämning och särskilt i kombination med antikoagulantia har visat sig vara förenat med en kraftigt ökad risk för övre gastrointestinal blödning och hos denna patientgrupp är PPI-profylax motiverad oavsett ålder. Det fortsatta behovet av ovanstående riskläkemedel behöver kontinuerligt följas upp för att undvika långvarig, onödig behandling både med dessa och PPI.

Eradikering av samtidig H pylori infektion, om inte tidigare gjord, har en viss skyddande effekt men inte så stark att man kan avstå behandling med PPI.

Observera även att NSAID med COX-2 profil kan vara att föredra vid risk för ulcus förutsatt att patienten är hjärtfrisk.

Förstahandsval

Substans	Produktnamn	Kommentar
esomeprazol[1]	generika	även receptfritt
lansoprazol	generika	-
omeprazol[1]	generika	även receptfritt
pantoprazol	generika	-

[1] Omeprazol/esomperazol interagerar med citalopram/escitalopram samt klopidogrel, se Dyspepsi och reflux.

Alternativen ovan är likvärdiga.

Protonpumpshämmare vid graviditet och amning

Se Dyspepsi och reflux.

Levnadsvanor

Rökning och riskbruk av alkohol har satts i samband med en ökad risk för ulcus. Man bör därför bedöma tobaksbruk och alkoholvanor, och vid behov erbjuda patienten stöd till förändring, se Tobaksbruk och Alkoholbruk.

Förebyggande behandling är bäst undersökt för behandling med NSAID och kan sättas in antingen då behandling påbörjas hos patienter med ökad risk för sår (primärprofylax), eller hos patienter som redan fått sår under behandling (sekundärprofylax) (459). De studier som är gjorda har antingen gällt syrahämmare (H_2-receptorblockerare eller protonpumpshämmare) eller misoprostol. Protonpumpshämmare har bättre effekt än H_2-receptorblockerare, som i sin tur har bättre effekt än misoprostol (459, 478, 479). Effekten tycks vara gemensam för protonpumpshämmarna som grupp (480). Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol och pantoprazol som generiska produkter har väsentligen jämförbart pris i ekvivalenta doser.

Behandling med PPI bör övervägas hos patienter som har riskfaktorer för ulcus/blödningar, särskilt patienter med tidigare känd ulcussjukdom som behandlas med trombocythämmande läkemedel, NSAID, antikoagulantia, per oral kortisonterapi eller SSRI/SNRI. PPI-profylax bör även övervägas hos äldre patienter (> 65 år) som samtidigt behandlas med kombinationer av ovanstående riskläkemedel. Indikation för PPI-profylax stärks ytterligare om patienten fått dyspeptiska besvär under tidigare behandling med ovanstående riskläkemedel. Observera att dubbel trombocythämning och särskilt i kombination med antikoagulantia har visat sig vara förenat med en kraftigt ökad risk för övre gastrointestinal blödning och hos denna patientgrupp är PPI-profylax motiverad oavsett ålder. Det fortsatta behovet av ovanstående riskläkemedel behöver kontinuerligt följas upp för att undvika långvarig, onödig behandling både med dessa och PPI.

Eradikering av samtidig H pylori infektion, om inte tidigare gjord, har en viss skyddande effekt men inte så stark att man kan avstå behandling med PPI.

Observera även att NSAID med COX-2 profil kan vara att föredra vid risk för ulcus förutsatt att patienten är hjärtfrisk.

Levnadsvanor och ulcusprofylax

Rökning och riskbruk av alkohol har i epidemiologiska studier satts i samband med en ökad risk för både H pylori-relaterade ulcus och NSAID-orsakade ulcus (481-487). Det saknas dock interventionsstudier som har undersökt effekten av rökstopp eller minskad alkoholkonsumtion.

Ulcerös proktit

Förstahandsval

Substans	Produktnamn
mesalazin suppositorier	generika

Andrahandsval

Substans	Beredningsform	Produktnamn
budesonid	rektalsuspension	Entocort
budesonid	rektalskum	Budenofalk
prednisolon	rektalsuspension	Prednisolon Unimedic

Alternativen ovan är likvärdiga.

På listan rekommenderas endast medel mot proktit, det vill säga inflammation i ändtarmen med rektoskopiskt klar övre gräns. Inflammation som sträcker sig ovanför denna gräns bör behandlas av specialist inom området.

Vid akut proktit (utbredning enbart i rektum) är 5-ASA-suppositorier förstahandsbehandling (488). I dagsläget är endast mesalazin tillgänglig i denna beredningsform, och det är ingen väsentlig skillnad i pris mellan olika produkter. Suppositorier har betydligt lägre pris än klysma. Rektal 5-ASA-terapi ges 1-2 gånger/dag i 4-8 veckor (488). Rektal 5-ASA-behandling är effektivare än peroralt 5-ASA vid distal kolit och en kombination av peroral och rektal 5-ASA-terapi är sannolikt effektivare än användning av enbart en beredningsform (410, 489, 490). Suppositorier anses vara att föredra framför klysma. Något dos-responsförhållande vid rektal 5-ASA-terapi har inte kunnat konstateras. Den vanliga dosen är 1 g dagligen.

Rektala glukokortikoider kan också användas men är inte lika effektiva som rektala 5-ASA-preparat och är därför andrahandsval (488, 490), samtidigt som priset är betydligt högre än för 5-ASA-suppositorier. Rektalsuspension finns i form av budesonid (Entocort) och prednisolon (Prednisolon Unimedic). Rektalskum finns i form av budesonid (Budenofalk).

Förstoppning

Levnadsvanor

Förstoppning kan ha sin orsak i ohälsosamma levnadsvanor såsom låg fysisk aktivitet och lågt fiberintag. En bedömning av fysisk aktivitet och matvanor bör därför ingå som en del av utredningen. Hörnstenar i behandlingen av obstipation är regelbunden fysisk aktivitet tillsammans med högt fiberinnehåll i kosten (20–30 g/dag) och adekvat vätskeintag. Som fysisk aktivitet rekommenderas konditionsträning av måttlig-hög intensitet[1] varannan dag i minst 30 min/tillfälle, om möjligt helst i form av löpning/snabb gång.

[1] Måttlig intensitet (Borg RPE 12–13) innebär en viss ökning av puls och andning. Patienten är andfådd men kan fortfarande föra ett samtal. Hög intensitet (Borg RPE 14–17) innebär en markant ökning av puls och andning.

Läkemedelsbehandling

Rekommendationerna nedan baseras i huvudsak på klinisk erfarenhet. Det går inte att rangordna de olika läkemedelsgrupperna.

Bulkmedel

Substans	Produktnamn	Kommentar
sterkuliagummi	Inolaxol	även receptfritt
ispaghula	Vi-Siblin	även receptfritt

Bulkmedel kräver adekvat vätskeintag vilket ibland kan vara problematiskt hos äldre patienter.

Osmotiskt verkande medel

Förstahandsval

Substans	Produktnamn	Kommentar
makrogol + salter	generika, t ex Movicol	även receptfritt
makrogol	generika, t ex Omnilax, Forlax	även receptfritt

Andrahandsval

Substans	Produktnamn	Kommentar
laktulos	generika	även receptfritt
laktitol	Importal Ex-Lax	även receptfritt

Tarmirriterande medel

Substans	Produktnamn	Kommentar
natriumpikosulfat	Cilaxoral	även receptfritt
natriumpikosulfat	Laxoberal	även receptfritt, ej förmån

Klysma

Substans	Produktnamn	Kommentar

sorbitol + natriumcitrat + natriumlaurylsulfat	Microlax	även receptfritt
bisakodyl	Toilax rektalsuspension	även receptfritt
sorbitol + natriumdokusat[1]	Klyx	även receptfritt

[1] Vid behov i svårare fall.

Opioidinducerad förstoppning

Se Nociceptiv smärta.

Övriga läkemedel

Prukaloprid (Resolor) kan prövas hos patienter med kronisk förstoppning av okänd genes, definierat som ≤ 2 spontana tarmtömningar/vecka i minst 6 månader, om laxantia (såsom makrogol/natriumpikosulfat/klysma) inklusive fysisk aktivitet och adekvat fiber- och vätskeintag har haft otillräcklig effekt. Effekten måste utvärderas efter 4 veckor för att undvika onödig, långvarig behandling. Efter 4 veckors behandling förväntas 25 % svara på behandlingen, jämfört med 11 % för placebo.

Förstoppning som läkemedelsbiverkning

Vissa läkemedel kan förvärra förstoppning. Exempel på läkemedel/läkemedelsgrupper med stor risk för förstoppning är tvåvärt järn i tablettform, kalcium, opioider, verapamil, reboxetin, klozapin och andra läkemedel med antikolinerga effekter (221). Om inte stark indikation föreligger för just dessa läkemedel bör alternativa behandlingar övervägas hos patienter med förstoppning.

Inom området obstipation är evidens från publicerad litteratur mycket begränsad. Rekommendationerna nedan baseras därför i huvudsak på klinisk erfarenhet. Någon rangordning mellan de olika typerna av läkemedel i fråga om lämpligast förstahandsval är inte möjlig. Det finns dock data som talar för att makrogol är effektivare än laktulos vid kronisk förstoppning (491), men till en högre kostnad.

Levnadsvanor och förstoppning

En hörnsten i behandlingen av obstipation är regelbunden motion tillsammans med högt fiberinnehåll i kosten (20–30 g/dag) och adekvat vätskeintag (492).

Löpning och snabb gång stimulerar tarmmotoriken genom mekanisk stimulering, vilket ökar passagen från tjocktarm till ändtarm (492). När ändtarmen fylls upp med innehåll utlöses avföringsreflexen. Vid fysiskt arbete styrs blodflödet i kroppen över från tarmen till de arbetande musklerna. Det sänkta blodflödet ger syrebrist i vävnaden, vilket genom frisättning av olika hormoner stimulerar mag-tarmkanalens funktioner. Andra aktiviteter såsom cykling och simning tycks inte stimulera tarmfunktionen i samma omfattning. Det finns studiedata som talar för att löpträning motsvarande 70–80 % av maxarbete under 30 minuter, tre gånger per vecka i sex veckor, ger en förkortad passagetid genom tarmen från 35 till 24 timmar.

Bulkmedel

Bulkmedel utgörs av ispaghula eller sterkuliagummi. Inolaxol (sterkuliagummi) och Vi-Siblin (ispaghula) har väsentligen samma pris. En del patienter har ingen effekt av bulkmedel, och en del får mer buksmärtor och gasbesvär.

Osmotiskt verkande medel

Osmotiskt verkande medel (laktulos och laktitol) bryts ned av tjocktarmens bakterieflora, varvid organiska syror, främst mjölksyra, bildas. Dessa ger en bulkeffekt genom att osmotiskt binda vatten. Makrogol är också ett osmotiskt verkande medel. Makrogol är dyrare än laktulos och laktitol. Ökad gasbildning kan vara en besvärande biverkning. Det finns belägg för bättre effekt samt mindre biverkningar av makrogol jämfört med laktulos (491, 493), varför makrogol rekommenderas i första hand.

Tarmirriterande medel

Till gruppen tarmirriterande medel hör bisakodyl, natriumpikosulfat och sennaglykosider. De stimulerar tarmperistaltiken genom en direkt verkan på tarmväggens nervplexa. Senna kan även ingå i en del örtteer. Man bör vara observant på missbruk hos en del patienter med psykiska besvär och ätstörningar.

I listan över rekommenderade läkemedel har valts Cilaxoral då natriumpikosulfat som orala droppar tillåter noggrann dosreglering. Eftersom Cilaxoral har haft problem med restnotering tas även Laxoberal med på listan. Det är ett likvärdigt alternativ, men inte förmånsberättigad.

Klysma och andra rektalt verkande medel

Klysma (Klyx, Toilax rektalsuspension, Microlax, Resulax) och andra rektalt verkande medel (Relaxit suppositorier) används vid behandling av rektumobstipation eller när tömningssvårigheter är dominerande problem. Av dessa har Microlax och Toilax rektalsuspension ett något lägre pris än övriga produkter. Klyx är ett alternativ vid behov i svårare fall.

Övriga läkemedel

Prukaloprid

Prukaloprid (Resolor) är en selektiv 5-HT_4-serotoninreceptoragonist med gastrointestinal prokinetisk aktivitet som är godkänd för symtomatisk behandling av kronisk förstoppning, definierat som ≤ 2 spontana tarmtömningar/vecka i minst 6 månader, där laxativ inte ger tillfredsställande lindring (494). Prukaloprids verkningsmekanism delas av andra läkemedel såsom metoklopramid men är betydligt mer selektiv.

Tre huvudsakliga studier låg till grund för godkännandet av prukaloprid (494). I dessa ingick totalt drygt 1 900 patienter (90 % kvinnor) mellan 18–65 år med kronisk förstoppning utan känd orsak, definierat som ≤ 2 spontana tarmtömningar/vecka i minst 6 månader. Patienterna hade i genomsnitt haft förstoppning i 20 år, och 85 % behandlades med laxerande läkemedel, de flesta med otillfredsställande effekt. Patienterna randomiserades till 12 veckors behandling med prukaloprid 2 mg, 4 mg, eller placebo, och det primära effektmåttet var skillnad i andel patienter vars tarmfunktion vid 4 och 12 veckors behandling hade normaliserats, definierat som minst 3 spontana tarmtömningar/vecka. Vid 12 veckor sågs detta hos 24–25 % för prukaloprid 2 eller 4 mg, jämfört med 11 % för placebo. Skillnaden vid 4 veckor var likartad. I dessa studier ingick huvudsakligen kvinnor (90 %), men i en senare genomförd studie visades att effekten är likartad även för män (495).

Efter godkännandet har fyra andra studier publicerats. I alla studier användes samma primära effektmått som i ovan nämnda studier. Den första studien var en 6-månadersstudie där omkring 360 patienter med kronisk förstoppning randomiserades till behandling med prukaloprid eller placebo (496, 497). Prukaloprid skiljde sig inte från placebo i denna studie. I den andra studien ingick 300 patienter som randomiserades till behandling med prukaloprid 1, 2 eller 4 mg/dag eller placebo i 4 veckor (498). Efter 4 veckors behandling sågs en tendens till bättre effekt för prukaloprid jämfört med placebo, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. I den tredje studien ingick cirka 500 patienter med kronisk förstoppning (499). Patienterna randomiserades till 12 veckors behandling med prukaloprid 2 mg/dag eller placebo. I denna studie var andelen som uppvisade det primära effektmåttet signifikant högre för prukaloprid (33 %) än för placebo (10 %). Den fjärde studien var en jämförelse mellan prukaloprid och makrogol (500). I denna ingick 240 kvinnor som randomiserades till 4 veckors dubbelblind behandling. Ingen skillnad i effekt sågs mellan grupperna.

De vanligaste biverkningarna av prukaloprid är huvudvärk, illamående, kräkningar och yrsel (494). Prukaloprid har ej undersökts vid förstoppning vid colon irritabile (IBS).

Behandling med prukaloprid kan prövas hos patienter med kronisk förstoppning av okänd genes, definierat som ≤ 2 spontana tarmtömningar/vecka i minst 6 månader, om laxantia (såsom makrogol, natriumpikosulfat, klysma) inklusive fysisk aktivitet och adekvat fiber- och vätskeintag har haft otillräcklig effekt. Effekten bör utvärderas efter 4 veckor för att undvika onödig, långvarig behandling.

Diarré

Substans	Produktnamn	Kommentar
loperamid	generika	även receptfritt

Gallsaltsdiarré

Substans	Produktnamn
kolestyramin	generika, t.ex. Questran

Gallsaltsdiarré (koleretisk diarré, överskott av gallsyror i kolon) uppkommer när gallsyror inte kan absorberas adekvat i ileum och i stället når kolon (501). Gallsyror orsakar vätske- och elektrolytförlust i kolon, framkallar diarré, och ibland buksmärtor och avföringsinkontinens. Gallsaltsdiarré kan uppkomma sekundärt till ileumresektion eller Crohns sjukdom, och är också vanligt efter kolecystektomi eller strålbehandling mot bukregionen.

Primär gallsaltsdiarré, även kallad idiopatisk gallsyremalabsorption, misstas ofta för IBS-D och tros uppkomma till följd av överproduktion av gallsyror pga nedsatt negativ feedback.

Gallsaltsdiarré behandlas i första hand med kolestyramin.

Loperamid har uppvisat effekt vid akut, infektionsorsakad diarré, kemoterapininducerad diarré och vid inflammatorisk tarmsjukdom i icke-akut skede (501). En del patienter får buksmärtor av preparatet. Man kan pröva bulkmedel även vid diarré eftersom dessa binder vätska och därmed minskar besvären. Det har förekommit rapporter om QT-förlängning och ventrikulära arytmier vid överdosering och missbruk av loperamid (502, 503). Någon hjärttoxisk påverkan vid terapeutiska doser har inte observerats.

Irritabel tarm (IBS)

En tydligt förmedlad IBS-diagnos utgör den första och sannolikt viktigaste behandlande åtgärden. Hos de patienter där acceptans för diagnosen inte uppnås trots fullgott underlag i primärvården kan en second opinion utan ytterligare utredningsinsatser hos specialist i internmedicin eller gastroenterologi vara motiverad.

Minst två av tre patienter upplever att ätandet i sig och/eller intag av specifika livsmedel utlöser eller förvärrar mag-tarmsymtomen. Efter en basal utredning beroende på symtomprofil, inkluderande prov för celiaki, bör man överväga att hänvisa/remittera patienten till dietist. Steg ett i kostbehandling är allmänna råd om en hälsosam livsstil med regelbundna måltider, tillräckligt med vätska och varierade livsmedelsval. FODMAP-kostbehandling, det vill säga en diet där man minskar på intaget av fermenterbara kolhydrater (Fermentable Oligo-, Di-,

Monosaccharides And Polyols), kan rekommenderas som ett andra steg om allmänna råd har utvärderats och inte visat sig ge tillräcklig lindring. Allmänna råd kan ges av de flesta med kunskap om IBS och kost medan det vid FODMAP-kostbehandling krävs en dietist med specialkunskap inom området.

Hos de patienter som har svåra symtom eller önskar prova läkemedelsbehandling väljs denna utifrån dominerande symtom. Man bör begränsa antalet farmakologiska behandlingsinsatser till en åt gången och med bestämt avstämningsintervall. Oftast kan farmakologisk terapi ske intermittent.

Vid påtagliga besvär av diarré

Substans	Produktnamn	Kommentar
loperamid	generika	även receptfritt

Vid påtagliga besvär av förstoppning

Substans	Produktnamn	Kommentar
ispaghula	Vi-Siblin	även receptfritt
sterkuliagummi	Inolaxol	även receptfritt

Alternativen ovan är likvärdiga. Observera att sterkuliagummi ofta är förenat med meteorism som ibland kan förvärra symtomen. Linaklotid (Constella) kan prövas till patienter med IBS och uttalad förstoppning men ingår endast i läkemedelsförmånen för patienter med svår colon irritabile med förstoppning som inte får effekt av eller inte tolererat annan behandling.

Vid buksmärta

Substans	Varning	Dosering	Produktnamn
amitriptylin[1]		10–50[2] mg till natten	generika
nortriptylin[1]		25–50 mg till natten	Sensaval

[1] Dessa läkemedel har betydande antikolinerga effekter och kan vara olämpliga hos äldre.

[2] Om mer än 30 mg amitriptylin behövs, kan nortriptylin vara att föredra på grund av mindre risk för antikolinerga biverkningar.

Alternativen ovan är likvärdiga.

Hos de patienter som har allra högst symtombörda, psykologiska symtom eller extraintestinala symtom kan förutom tricykliska antidepressiva enligt ovan även psykologiska behandlingsmodeller användas ensamt eller i kombination. Det finns inga hållpunkter för att någon psykologisk behandlingsmodell är bättre än någon annan. Det finns även viss evidens för att perorala spasmolytika har en smärtlindrande effekt. Läkemedel som kan prövas är pepparmyntolja (Colpermin,

ej förmånsberättigat) eller papaverin (Papaverin APL kapsel, 40 mg, extempore, lagerberedning). Eftersom det rör sig om extempore blir Papaverin APL relativt kostsam[3]. Hela läkemedelskostnaden omfattas av läkemedelsförmånen. Opioider ska inte användas.

[3] För aktuella prisuppgifter, se Sök lagerstatus på Papaverin APL (fass.se).

Eftersom sjukdomsorsaken ännu inte är känd för IBS syftar behandling till symtomlindring. De terapier som i kliniska prövningar har uppvisat effekt vid IBS redovisas här i korthet. För ingående redovisningar hänvisas till bland annat riktlinjer för utredning och behandling av IBS (504) på Riktlinjer luminal gasterentorologt, Svensk Gastroenterologisk Förening.se.

Kostbehandling

Fibrer är bäst studerat (504). En marginell positiv effekt av fibrer har setts på totala IBS-symtom, och lite bättre effekt på dem med IBS-C (irritable bowel syndrome – constipation). De symtom som förbättrats är framför allt avföringskonsistens och avföringsfrekvens. Däremot har man inte kunnat påvisa positiva effekter avseende buksmärta. Lösliga fibrer (psyllium, ispaghula husk, calcium polycarbophil) är effektivare än olösliga fibrer (korn, vetekli) som till och med kan försämra symtomen.

I övrigt är det sparsamt med evidens för dietbehandling vid IBS. Det finns dock belägg för att olika näringsämnen påverkar motorik och sensorik i magtarmkanalen ogynnsamt hos patienter med IBS med symtom som följd. Baserat på detta kan rekommendationer om mindre portioner, fettreduktion och undvikande av alltför stora mängder icke absorberbara kolhydrater anses ha visst stöd i litteraturen.

Minst två av tre patienter upplever att ätandet i sig och/eller intag av specifika livsmedel utlöser eller förvärrar mag-tarmsymtomen (505). Om så är fallet bör man överväga att hänvisa/remittera patienten till dietist.

Steg ett i kostbehandling är allmänna råd om en hälsosam livsstil med regelbundna måltider, tillräckligt med vätska och varierade livsmedelsval. FODMAP-kostbehandling, det vill säga en diet där man minskar på intaget av fermenterbara kolhydrater (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides And Polyols), kan rekommenderas som ett andra steg om allmänna råd har utvärderats och inte visat sig ge tillräcklig lindring.

Studier visar att låg FODMAP-kost hjälper upp mot 50–70 % av IBS-patienterna med lindring av besvär (506). Studierna har dock generellt låg kvalitet, och det har visat sig svårt att hålla sig till kosten på sikt (506, 507). Allmänna råd kan ges av de flesta med kunskap om IBS och kost medan det vid FODMAP-kostbehandling krävs en dietist med specialkunskap inom området.

Läkemedel

Få läkemedel har visats ha väsentligt bättre effekt än placebo vid IBS. Placeboeffekten är ofta hög, och i många studier ligger den på 30–60 % (504). Inget läkemedel har effekt på samtliga symtom, utan läkemedelsval får göras utifrån dominerande symtom. Man bör begränsa antalet farmakologiska behandlingsinsatser till en åt gången och med bestämt avstämningsintervall. Oftast kan farmakologisk terapi ske på intermittent bas.

Bulkmedel

Det finns små kliniska prövningar som sammantaget visar att bulkmedel inte har någon övertygande effekt på globala IBS-symtom, buksmärta eller övriga symtom (504). Det finns dock viss evidens för att isphagula förbättrar avföringskonsistensen och avföringsfrekvensen samt förkortar transittiden vid IBS-C. Baserat på klinisk erfarenhet har även sterkuliagummi effekt, men ger ofta upphov till meteorism som ibland kan förvärra symtomen.

Loperamid

Flera kliniska prövningar har visat effekt av loperamid på symtomet diarré (504). Däremot finns ingen bevisad effekt på globala IBS-symtom, buksmärta och bloating.

Spasmolytika

Spasmolytika som grupp har en viss positiv effekt på symtom vid IBS, framförallt på smärta (504). De preparat som är tillgängliga i Sverige i denna grupp är papaverin (Papaverin APL kapsel, 40 mg, extempore) eller pepparmyntolja (Colpermin).

Antidepressiva

Sammantaget finns det relativt god evidens som stödjer behandling med tricykliska antidepressiva vid behandling av IBS (508, 509). Effekten av SSRI är tveksam (509).

Linaklotid

Linaklotid (Constella) är godkänt för symtomatisk behandling av vuxna med måttlig till svår IBS med förstoppning. Linaklotid är en guanylatcyklas-C-receptoragonist med visceral smärtstillande och sekretorisk verkan (510). Det ökar tröskeln för intestinala nociceptorer samt ökar den intestinala sekretionen av klorid och bikarbonat, vilket medför ökat vätskeinnehåll i tarmen och accelererade tarmrörelser. Behandling med linaklotid har i de kliniska studier som föregick godkännandet och som gjordes hos patienter med måttlig till svår IBS med förstoppning visats lindra symtom hos cirka 40 % jämfört med cirka 20 % för placebo efter 12 veckors behandling. Motsvarande andel beträffande lindring av smärta/obehag var cirka 55 % jämfört med cirka 40 %. Effekten tycktes kvarstå upp till 26 veckor. De vanligaste biverkningarna av linaklotid var diarré, buksmärta, flatulens och meteorism.

Sedan marknadsföringsgodkännandet har ytterligare studier genomförts, med väsentligen likartade resultat (511).

Behandling med linaklotid kan prövas hos de med måttlig–svår IBS med förstoppning där behandling med bulkmedel/osmotiskt verkande medel har otillräcklig effekt. Effekt och biverkningar ska utvärderas efter fyra veckors behandling. Vid otillfredsställande effekt ska patienten undersökas på nytt och behandlingen omprövas. Observera att linaklotid endast subventioneras till patienter med svår IBS med förstoppning som inte fått effekt av eller inte tolererat annan behandling. Det har inte studerats hos patienter med IBS med diarré eller blandform (växlande diarré/förstoppning).

Probiotika

Probiotika verkar vara effektivt vid IBS, men hur stor nyttan är, hur länge man ska behandla och vilka som är de mest effektiva bakteriestammarna är oklart (504, 512-515). Symtomen buksmärta och bloating tycks svara gynnsammast på probiotika.

Psykologisk behandling

Det finns evidens för effekt av psykologisk behandling vid IBS, men högkvalitativa studier är relativt få (504). Inga säkra belägg finns för signifikanta skillnader mellan dynamisk psykoterapi, KBT (kognitiv beteendeterapi) eller hypnos. Problemet med dessa behandlingsmetoder är vanligen att tillgängligheten är begränsad.

Neurologi

Migrän

Icke-farmakologisk behandling

Råd om att undvika migränframkallande faktorer bör alltid ingå (sömnbrist, sover för länge, oregelbundna måltider, psykisk stress, alkohol, vissa födoämnen, p-piller av sekvenstyp). Migrändagbok är ett mycket värdefullt instrument. Vila, sömn, mörker och tystnad kan vara tillräcklig behandling av ett migränanfall.

Läkemedelsbehandling

All medikamentell anfallsbehandling som är frekvent innebär risk för utveckling av så kallad kronisk daglig huvudvärk (läkemedelsorsakad huvudvärk). Därför bör intaget begränsas till högst 2–3 dagar i veckan.

Förstahandsval

Substans	Varning	Produktnamn	Kommentar
acetylsalicylsyra		generika	även receptfritt
paracetamol	-	generika	även receptfritt

ibuprofen		generika	även receptfritt
naproxen		generika	även receptfritt

Alternativen ovan är likvärdiga.

Diklofenak ska undvikas på grund av miljöbelastning och högre risk för hjärt-kärlhändelser jämfört med övriga alternativ.

Substans	Produktnamn
metoklopramid	generika, t ex Primperan

Vid uttalat illamående.

Andrahandsval

Substans	Produktnamn	Kommentar
sumatriptan	generika	även receptfritt

Profylax

Substans	Produktnamn
metoprolol	generika

Profylax bör övervägas vid minst tre anfall per månad eller vid relativt frekvent förekomst av särskilt långdragna och/eller invalidiserande anfall, speciellt om anfallsbehandling har dålig effekt. Om behandling med betablockerare inte har tillräcklig effekt kan annan profylaktisk behandling prövas, exempelvis amitriptylin, i samråd med neurolog. Amitriptylin kan dock vara olämpligt för äldre.

Kronisk migrän

Kronisk migrän definieras som huvudvärk i minst 3 månader motsvarande ≥ 15 dagar/månad där minst 8 dagar är av migräntyp. Tre typer av läkemedel är idag godkända för behandling av detta tillstånd, botulinumtoxin och monoklonala antikroppar mot calcitonin gene-related peptide (CGRP); eptinezumab (Vyepti), erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) och galcanezumab (Emgality) och CGRP-antagonister; rimegepant (Vydura). Dessa ska endast förskrivas av neurolog eller av läkare verksam vid klinik specialiserad på behandling av svår migrän. Patienterna ska dessförinnan har prövat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Behandlingseffekten behöver följas upp för att undvika onödig långtidsbehandling.

Anfallskupering

I första hand bör acetylsalicylsyra, paracetamol eller NSAID övervägas (516, 517). Det är osäkert om den kliniska effekten förbättras av tillägg med koffein (516). Vid

uttalat illamående kan man ge metoklopramid i tillägg. I andra hand övervägs behandling med en triptan. Flera NSAID har negativa miljöeffekter (140, 518). Detta gäller i synnerhet diklofenak, som uppvisar negativa effekter på vattenlevande djur vid låga halter. Diklofenak är svårnedbrytbart, toxiskt, och har potential att ansamlas i djur och växter, och elimineras i ringa utsträckning i reningsverken jämfört med ibuprofen, som elimineras i mycket hög omfattning, och naproxen, som elimineras i hög utsträckning.

Paracetamol, acetylsalicylsyra, ibuprofen och naproxen har i kontrollerade studier visats ha god effekt vid migrän (516). Läkemedlen ska tas så tidigt under anfallet som möjligt. Under ett migränanfall ger analgetika peroralt lägre serumkoncentration än samma dos mellan migränanfall. Metoklopramid i dosen 10 mg peroralt minskar migränillamåendet (519) och kan också normalisera det försenade upptaget av peroral medicinering genom att förbättra ventrikelns tömning.

Jämförande studier mellan olika triptaner är begränsade till i huvudsak sådana som har jämfört sumatriptan med någon annan triptan (520). Andra jämförelser är mycket sparsamma, varför det ej går att säkert uttala sig om eventuella skillnader i effekt och biverkningsprofil mellan de triptaner som är tillgängliga på marknaden. Det saknas också stöd för att någon triptantablett har fördelar framför någon annan beträffande tid till effekt. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket har bedömt att det är mest kostnadseffektivt att inleda triptanbehandling med generiskt sumatriptan i tablettform (520). Andra triptanläkemedel subventioneras endast när generiskt sumatriptan inte ger tillräcklig effekt, eller om tabletter inte är lämpligt.

Profylaktisk behandling

Profylax bör övervägas vid tre anfall per månad eller vid relativt frekvent förekomst av särskilt långdragna och/eller invalidiserande anfall, speciellt om anfallsbehandling har dålig effekt (516, 517). Om det inte föreligger kontraindikationer bör man i första hand försöka med betablockerare (516). Dokumentation föreligger för propranolol, metoprolol och atenolol. Atenolol saknar dock migränprofylax som godkänd indikation. Av propranolol och metoprolol har det sistnämnda läkemedlet lägst pris.

Om behandling med betablockerare inte har tillräcklig effekt kan annan profylaktisk behandling prövas, exempelvis amitriptylin eller kandesartan (516, 517, 521). Även topiramat kan användas.

Kronisk migrän

Kronisk migrän definieras som huvudvärk ≥ 15 dagar/månad i minst 3 månader där minst 8 dagar är av migräntyp (522). Tre typer av läkemedel är idag godkända för behandling av detta tillstånd, botulinumtoxin, monoklonala antikroppar mot calcitonin gene-related peptide (CGRP) eller dess receptor och CGRP-antagonister.

Botulinumtoxin

Verkningsmekanismen för botulinumtoxin vid kronisk migrän är inte helt klarlagd. Effekt är visad vid kronisk migrän i två placebokontrollerade prövningar (522). Efter 6 månaders behandling var skillnaden från placebo en minskning med cirka 3 migrändagar/månad. Innan behandling med botulinumtoxin övervägs bör effektivast möjliga anfallsbehandling ha prövats ut samt två förebyggande läkemedel ha testats i adekvata doser i minst två månader (516). Behandlingen bör initieras hos huvudvärksspecialist/neurolog.

Monoklonala antikroppar mot CGRP

Fyra monoklonala antikroppar är godkända för migränprofylax hos vuxna, eptinezumab (Vyepti), erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) ochgalcanezumab (Emgality). Effekt är visad både vid episodisk migrän (huvudvärk < 15 dagar/månad) och kronisk migrän (huvudvärk ≥15 dagar/månad där minst 8 dagar är av migräntyp). Erfarenheten av dessa är än så länge begränsad. Dessa läkemedel omfattas av nationellt ordnat införande (523). Läkemedlen är godkända för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar/månad. Subvention gäller endast för patienter med kronisk migrän som inte tolererat eller haft effekt av minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar, och subventionen gäller endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

Erenumab binder till receptorn för CGRP och hämmar dess funktion (524). Eptinezumab, fremanezumab och galcanezumab binder till CGRP och förhindrar CGRP att binda till CGRP-receptorn (525-527). CGRP-receptorn finns på ställen som har betydelse för patofysiologin vid migrän, till exempel trigeminusgangliet. CGRP är en neuropeptid som modulerar smärtsignaler och som har associerats med patofysiologin vid migrän. CGRP-nivån har visats öka signifikant vid migrän och sedan återgå till normalvärdet när huvudvärken avtagit. Intravenös infusion av CGRP inducerar migränliknande huvudvärk hos patienter.

I placebokontrollerade kliniska prövningar har effekt av alla tre läkemedel visats hos vuxna vid både episodisk och kronisk migrän (524-527). Efter 3–6 månaders behandling minskade antalet migrändagar per månad hos patienter med episodisk migrän med cirka 1–2 jämfört med placebo. Efter 3 månaders behandling vid kronisk migrän var motsvarande minskning cirka 2. Inga direkta jämförelser finns med andra behandlingar, men resultaten från de placebokontrollerade studierna visar en minskning av antalet migrändagar per månad som är i nivå med den förebyggande effekten av andra läkemedel (till exempel topiramat och botulinumtoxin) som har migränprofylax som indikation.

Eftersom CGRP är en vasodilaterare finns en teoretisk risk att kontinuerlig behandling med dessa läkemedel skulle kunna förhöja blodtrycket och/eller förvärra ischemi vid till exempel stroke eller hjärtinfarkt. Patienter med hög risk för stroke eller hjärtinfarkt, såsom patienter med tidigare hjärtinfarkt, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), eller instabil angina, liksom patienter > 65 år exkluderades från

studierna. Inga säkerhetsuppgifter finns således tillgängliga för dessa patienter. Man såg dock ingen skillnad i kardiovaskulära händelser eller blodtryck mellan aktiv behandling och placebo i de genomförda studierna.

Epilepsi

Rekommendationerna gäller nydiagnostiserad epilepsi hos vuxna. Flertalet behandlingar inleds av neurolog. Epilepsi hos fertila kvinnor ska skötas av specialist på grund av risk för fosterskador.

Fokala anfall med eller utan bilaterala tonisk-kloniska anfall

Substans	Produktnamn
karbamazepin[1]	Tegretol, Hermolepsin, Trimonil (retardberedningar)
lamotrigin	generika
levetiracetam	generika

[1] Individer med kinesiskt, thailändskt eller annat asiatiskt ursprung ska genotypas för HLA-B*15:02 före insättning av karbamazepin på grund av kraftigt förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom hos bärare av denna genotyp.

Alternativen ovan är likvärdiga. Till äldre patienter rekommenderas lamotrigin eller levetiracetam, men även gabapentin (generika) kan övervägas. För rekommendationer hos de mest sjuka äldre, se Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Generaliserade anfall – tonisk-kloniska anfall, myoklonier, absenser

Substans	Produktnamn
lamotrigin	generika
levetiracetam	generika
valproat[1, 2]	Ergenyl Retard, Orfiril long, Absenor Depot, Depakine Retard

[1] Ges ej till kvinnor i fertil ålder på grund av teratogenicitet.

[2] Restnoteringar har förekommit. Vid restsituation kan fabrikat bytas.

Akutbehandling utanför sjukhus

Substans	Beredningsform	Dosering	Produktnamn
midazolam	munhålelösning	Upp till 10 mg	Buccolam
diazepam	rektallösning	Upp till 20 mg	Diazepam Desitin, Stesolid

Alternativen ovan är likvärdiga. OBS! Skriftlig individuell instruktion samt egenvårdsbedömning av läkare.

Flertalet behandlingar inleds av neurolog. Som regel ges en person diagnosen epilepsi efter två oprovocerade anfall (528). Det första anfallet är en engångsföreteelse i cirka 60 % av fallen. Däremot riskerar över 70 % som haft två oprovocerade anfall att drabbas av ytterligare anfall. Epilepsi hos fertila kvinnor är en specialistangelägenhet på grund av risk för fosterskador.

Behandling inleds med ett antiepileptiskt läkemedel i monoterapi, som prövas ut i lägsta effektiva dos (528). Målet med behandlingen är att uppnå anfallsfrihet utan besvärande biverkningar. Behandling av epilepsi behöver individualiseras avseende läkemedelsval, dos och behandlingstidens längd. Val av läkemedel styrs av anfallstyp, epilepsisyndrom och etiologi. Av stor betydelse är också samsjuklighet, ålder, kön (preventivmedel, graviditet) och annan medicinering.

Fokala anfall med eller utan bilaterala tonisk-kloniska anfall

Lamotrigin, levetiracetam eller karbamazepin är förstahandsmedel vid fokala anfall (528). Det finns lång klinisk erfarenhet av karbamazepin och inget annat antiepileptikum har i jämförande studier visat bättre effekt mot fokala anfall. En nackdel är dess benägenhet att ge upphov till läkemedelsinteraktioner. Karbamazepin i retardform ger en jämnare läkemedelskoncentration vilket innebär att det tolereras bättre. Till äldre patienter rekommenderas lamotrigin eller levetiracetam som förstahandsval, men även gabapentin kan övervägas. De tre karbamazepin-produkter i retardberedning som är tillgängliga på den svenska marknaden, Trimonil retard, Tegretol retard, Hermolepsin retard, har väsentligen samma pris.

Generaliserade anfall – tonisk-kloniska anfall, myoklonier, absenser

Lamotrigin, levetiracetam eller valproat är förstahandsmedel vid generaliserade anfall (528). Valproat bör inte ges till kvinnor i fertil ålder på grund av risk för fosterskador. Det saknas evidens av hög bevisgrad när det gäller läkemedelsbehandling av generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna. Konklusionen av en stor öppen randomiserad studie, SANAD, var att valproat tolererades bättre än topiramat och var effektivare än lamotrigin. De fyra valproatprodukter i depotberedning som är tillgängliga på den svenska marknaden, Absenor Depot, Orfiril long, Ergenyl Retard och Depakine Retard har väsentligen samma pris.

Akutbehandling utanför sjukhus

Det finns god evidens för att diazepam intravenöst, lorazepam intravenöst och midazolam intramuskulärt är effektiva vid tidigt status epilepticus, och det saknas evidens för väsentliga skillnader i effekt mellan läkemedlen (528). Om dessa beredningsformer saknas, såsom utanför sjukhus, ges behandling buckalt med midazolam eller rektalt med diazepam.

Parkinsons sjukdom

Substans	Produktnamn
levodopa + benserazid	Madopark och generika

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer har behandling med levodopa högst prioritet (prioritet 1). Hos äldre patienter ≥ 60 år är detta oftast förstahandsval. Behandling med MAO-B-hämmare eller dopaminagonister har något lägre prioritet (prioritet 3), men kan hos yngre patienter < 60 år vara alternativa förstahandsval. Om patienten trots optimal behandling med levodopa uppvisar motoriska komplikationer kan tilläggsbehandling med MAO-B-hämmare, dopaminagonister eller COMT-hämmare vara aktuell (prioritet 2). Se Nationella riktlinjer för multipel skleros (MS) och Parkinsons sjukdom, Socialstyrelsen.se

För råd kring behandling av äldre patienter, se Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Parkinsondemens

Den viktigaste behandlingen av demenssymtom vid Parkinsons sjukdom är en justering av den dopamininriktade läkemedelsbehandlingen. Justeringen syftar till att undvika förvirring som kan bero på läkemedlen, och samtidigt behålla så god effekt som möjligt på övriga Parkinsonsymtom. Om detta är otillräckligt kan behandling med acetylkolinesterashämmare prövas (prioritet 4).

Substans	Produktnamn
donepezil	generika

Depression vid Parkinsons sjukdom

Substans	Produktnamn
venlafaxin	generika
mirtazapin	generika

Läkemedelsbehandling med TCA (prioritet 4) är ett alternativ till SNRI (prioritet 3) men har en mindre gynnsam biverkningsprofil. Baserat på klinisk erfarenhet kan även mirtazapin användas. Ett annat alternativ är kognitiv beteendeterapi (prioritet 4), men alla patienter kan inte tillgodogöra sig denna behandling.

Levnadsvanor

Fysisk aktivitet bör rekommenderas. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid Parkinsons sjukdom, se Fyss.se.

Levodopa är fortfarande det effektivaste läkemedlet mot Parkinsons sjukdom (529). Levodopa påverkar inte sjukdomsprogressen men det anses klart att behandlingen ökar den förväntade livslängden, sannolikt genom att följdtillstånd till Parkinsons

sjukdom kan undvikas. Förutom tabletter med levodopa/dekarboxylashämmare finns depotvarianter (Madopark Depot eller Sinemet Depot och generika). Dessa används huvudsakligen för att åstadkomma längre effekt nattetid. Därutöver finns lösliga tabletter (Madopark Quick). De lösliga tabletterna har, när de intas upplösta i vätska, en något kortare anslagstid. De används som vid behovsterapi och för att åstadkomma en snabb effekt på morgonen eller under natten, samt för patienter som har svårt att svälja tabletter. Madopark har störst bredd beträffande beredningsformer och rekommenderas i första hand.

Levodopabehandlingen påbörjas vanligen med 50 mg/dag och dosen höjs sedan långsamt till lägsta effektiva dos (529). I tidiga sjukdomsstadier ligger denna vanligen mellan 300 och 400 mg/dag och fördelas på 3–4 doser. Längre tids terapi med levodopa i hög dos leder ofta till dyskinesier och fluktuationer. Levodopas vanligaste biverkningar är illamående och ortostatisk hypotension. Förutom dyskinesier och fluktuationer är psykiska biverkningar det största problemet vid behandling av avancerad sjukdom, framför allt hallucinationer och andra psykotiska reaktioner. Behandling med dopaminagonist eller MAO-B-hämmare är ett alternativ till levodopa som förstahandsval hos yngre patienter (cirka < 60 år) (529, 530). Risken för dyskinesier är mindre om man börjar behandlingen med en dopaminagonist än med levodopa. Dock är effekten sämre, och biverkningar i form av illamående, ortostatisk hypotension, yrsel, psykotiska symtom, impulskontrollstörning och perifera ödem är vanligare.

Om patienten trots optimal behandling med levodopa uppvisar motoriska komplikationer kan tilläggsbehandling med MAO-B-hämmare, dopaminagonister eller COMT-hämmare vara aktuell (530).

Parkinsondemens

En majoritet av personerna som är drabbade av Parkinsons sjukdom drabbas av kognitiv svikt och demens under sjukdomsförloppet (530). Kliniska prövningar har i första hand utvärderat effekten av acetylkolinesterashämmare vid Parkinsons sjukdom med demens. Vid kognitiva symtom hos en person med Parkinsons sjukdom måste man dock först utesluta andra orsaker till kognitiv svikt såsom förvirring eller konfusion, till exempel på basen av en infektion, eller läkemedelsbiverkan. Behandling med acetylkolinesterashämmare har i Socialstyrelsens nationella riktlinjer prioritet 4, se Nationella riktlinjer för multipel skleros (MS) och Parkinsons sjukdom, Socialstyrelsen.se.

Depression vid Parkinsons sjukdom

Depression är ett icke-motoriskt symtom som drabbar 30–50 procent av patienterna med Parkinsons sjukdom och som starkt bidrar till försämrad livskvalitet för patienterna (530). Det finns en rad randomiserade kontrollerade studier med antidepressiv behandling hos deprimerade parkinsonpatienter. I vissa fall är litteraturen motsägelsefull och i andra fall saknas det uppföljande konfirmerande studier. Tricykliska antidepressiva (TCA) och serotonin- och

noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) har bäst evidens som antidepressiv behandling. KBT har visat effekt i enskilda studier. SSRI uppvisar motsägelsefulla data. Baserat på klinisk erfarenhet har även mirtazapin god effekt (529). I Socialstyrelsens nationella riktlinjer har behandling med SNRI prioritet 3 och behandling med TCA prioritet 4 (530), se Nationella riktlinjer för multipel skleros (MS) och Parkinsons sjukdom, Socialstyrelsen.se.

Levnadsvanor vid Parkinsons sjukdom

Patienter med Parkinsons sjukdom bör rekommenderas gång och balansträning för att förbättra motoriska symtom, gånghastighet och balans samt minska risken för fall (531). De bör också rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att förbättra motoriska symtom, och öka gångsträcka, kondition samt muskelstyrka.

Den fysiska aktiviteten bör utformas individuellt i dialog mellan individen och av sjukvårdspersonal såsom fysioterapeut.

Restless legs syndrome (RLS)

Mild RLS

Förstahandsval

Icke-farmakologisk behandling, det vill säga stretching, massage, kyla eller värme i form av bad/dusch, undvik koffein, alkohol och rökning.

Andrahandsval

Substans	Produktnamn
levodopa + dekarboxylashämmare	Madopark/Sinemet eller generika

Intermittent behandling vid behov, som ska begränsas till några gånger per år på grund av mycket hög risk för förvärrade symtom, augmentation. Om det finns behov av mer frekvent behandling bör behandling som vid måttlig till svår RLS övervägas i stället.

Måttlig till svår RLS

Hos patienter med S-Ferritin < 75 µg/L bör järnsubstitution ges innan start av behandling för att minska risken för augmentation, se Anemi.

Substans	Varning	Dosering	Produktnamn
pramipexol	-	0,088–0,54 mg till kvällen[1]	generika, tablett (ej depottablett)
gabapentin[2]		300–2 400 mg till natten	generika
pregabalin[2]		25–450 mg till natten	generika

[1] Observera att dosen för pramipexol avser basen. I litteraturen anges ofta dosen som pramipexolsalt, där ekvivalent dos då är 0,125–0,75 mg.

[2] Dosen behöver anpassas till njurfunktion, se Fass.se.

Alternativen ovan är likvärdiga. Det bör påpekas att behandling med dopaminagonister medför hög risk för augmentation och det är därför viktigt att inte överskrida rekommenderad dos.

Restless legs syndrom (RLS) förekommer hos cirka 2–5 % av den vuxna befolkningen, men symtom förenliga med RLS ses hos upp till 15 % (532). RLS förekommer både som en primär, idiopatisk form och en sekundär form. Vid sekundära former behandlas i första hand den bakomliggande orsaken före ställningstagande till specifik läkemedelsbehandling. Undvik koffein, alkohol och rökning. Sömnhygieniska råd och icke-farmakologisk behandling kan försökas (pneumatisk kompression, stretching, massage, akupressur, transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), kyla eller värme i form av bad/dusch), men är inte evidensbaserade.

Vid mild RLS bör i första hand icke-farmakologisk behandling övervägas. I andra hand intermittent behandling med levodopa vid behov, som ska begränsas till några gånger per år på grund av den mycket höga risken för augmentation med levodopa (533, 534). Om det finns behov av mer frekvent behandling bör behandling som vid måttlig till svår RLS övervägas i stället.

Vid måttligt–svårt RLS är dokumentationen bäst för intermittent eller regelbunden behandling med pramipexol, ropinirol eller rotigotin, eller gabapentin/pregabalin (534-536). Rotigotin kan användas om det föreligger även dagtidssymtom av RLS. Behandlingen bör omprövas regelbundet. Pramipexol och ropinirol är tillgängliga som generiska produkter, men ropinirol är dyrare än pramipexol i jämförbar dosering. Hos patienter med S-Ferritin < 75 µg/L bör järnsubstitution ges innan start av behandling för att minska risken för augmentation (535). Det bör påpekas att behandling med dopaminagonister medför hög risk för augmentation och det är därför viktigt att inte överskrida rekommenderad dos. Dosen för pregabalin vid RLS varierar vanligen mellan 25–450 mg till natten, och för gabapentin mellan 300–2 400 mg till natten.

I sista hand används opioider som Targiniq eller generika (oxikodon + naloxon, som har godkänd indikation för behandling av RLS) för symtomatisk behandling av svårt till mycket svårt idiopatiskt RLS när dopaminerg terapi eller behandling med gabapentin/pregabalin inte haft effekt (535, 537, 538).

Det finns rapporter i litteraturen om användning av bensodiazepiner, magnesium och kinin vid RLS. Det vetenskapliga stödet för användning av sådan behandling är dock relativt svagt, och inget av dessa preparat är godkänt för behandling av RLS.

Alzheimers sjukdom

Fysisk aktivitet kan förbättra livskvalitet och upprätthålla funktioner, se Fyss.se. Ett personcentrerat förhållningssätt och anhörigstöd är av största vikt.

Mild–måttlig Alzheimers sjukdom

Substans	Produktnamn
donepezil	generika

Behandling med acetylkolinesterashämmare har hög prioritet (prioritet 1) vid mild–måttlig Alzheimers sjukdom i Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom, Socialstyrelsen.se.

Mild demens avser sjukdomsgrad som enbart påverkar komplex ADL (aktiviteter i dagliga livet), medan måttligt avancerad demens innebär behov av hjälp även med personlig ADL, som påklädning och hygien. Mild till måttlig grad motsvarar i normalfallet MMT/MMSE 10–25 poäng. Utvärdering av behandlingseffekter avseende kognitiva funktioner och ADL bör ske efter 6 månaders behandling och därefter årligen. Vid uppenbart bristande effekt, intolerans, annan nödvändig medicinering som interagerar, bristande följsamhet eller om uppföljnings-möjligheter saknas, bör behandlingen avbrytas. Vid tveksam effekt eller intolerabla kolinerga biverkningar som illamående och diarré prövas byte till rivastigmin plåster.

Måttlig–svår Alzheimers sjukdom

Substans	Produktnamn
donepezil	generika
memantin	generika

Donepezil har dokumenterad effekt även vid svår demens, i regel MMT/MMSE 1–10 p och förlust av merparten av egen förmåga till personlig ADL, men indikationen saknas i Sverige. Behandling med memantin har hög prioritet (prioritet 2) vid måttlig-svår Alzheimers sjukdom i Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Memantin kan även ges som tillägg till behandling med acetylkolinesterashämmare (prioritet 3). Se Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom, Socialstyrelsen.se.

Depression vid demens

Substans	Produktnamn
sertralin, citalopram[1]	generika
mirtazapin	generika

[1] Maximal dygnsdos av citalopram hos yngre individer är 40 mg och hos äldre 20 mg p g a risken för QT-förlängning. Denna risk ökar vid samtidig behandling med donepezil. EKG bör kontrolleras före och efter insättande.

Sertralin och citalopram är likvärdiga. Observera att preparaten inte har effekt på apati, det vill säga avsaknad av nedstämdhet/emotionell komponent. Mirtazapin har även en sederande effekt och ges till natten. Startdos för mirtazapin 7,5 mg/dygn i några dagar, därefter dosökning till 15–30 mg/dygn, med maxdos 45 mg/dygn. Vid eGFR < 30 mL/min överväg dossänkning av mirtazapin.

Läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se

Acetylkolinesterashämmare

Donepezil (Aricept och generika) är en selektiv hämmare av acetylkolinesteras medan rivastigmin (Exelon och generika) hämmar såväl acetylkolinesteras som buturylkolinesteras i hjärnan (539). Galantamin (Reminyl och generika) hämmar acetylkolinesteras och har även föreslagits verka via ett så kallat allosteriskt bindningställe på den kolinerga nikotinreceptorn.

Samtliga tre preparat har visat positiv effekt på kognitiva funktioner (540). I de kliniska studier som legat till grund för godkännandet inkluderades patienter med MMT/MMSE 10–24 p. Mest omfattande dokumentation finns för donepezil som därför rekommenderas som förstahandsval. Det finns inga hållpunkter för kliniskt relevanta skillnader mellan preparaten. Om man betraktar summationsmått för kognition (ADAS-Cog) eller global funktion (CIBIC+) är cirka 70 % av de som fått acetylkolinesterashämmare oförändrade eller bättre efter sex månader, men även drygt 50 % i den placebobehandlade gruppen är oförändrade eller bättre. Sammanfattningsvis uppvisar en stor andel av patienterna en stabilisering eller förbättring av sin funktion efter sex månaders behandling, även om en väsentlig del av förbättringen kan tillskrivas icke-farmakologiska komponenter och att sjukdomen ofta har en beskedlig progresstakt. Behandling med kolinesterashämmare är normalt en långtidsbehandling som bör fortsätta så länge det bedöms kliniskt relevant och under förutsättning att eventuella biverkningar är tolerabla. Behandling kan även påbörjas eller fortgå vid svår demens hos en kommunikabel patient (541-543). I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges behandling med kolinesterashämmare vid mild till måttlig Alzheimers sjukdom prioritet 1 (544). Det finns också evidens för viss effekt av donepezil och rivastigmin vid Lewy body demens och Parkinsons sjukdom med demens (545). Se Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom, Socialstyrelsen.se.

Det rekommenderas att utvärdering av behandlingseffekter avseende kognitiv funktion sker efter sex månaders behandling och därefter vanligen på årlig basis. Vid uppenbart bristande effekt, intolerans, annan nödvändig medicinering som interagerar, bristande följsamhet eller om uppföljningsmöjligheter saknas, bör behandlingen avbrytas. Vid tveksam effekt eller intolerabla kolinerga biverkningar kan man även överväga byte till rivastigmin plåster, som är associerad med något lägre förekomst av biverkningar (546). I senare sjukdomsstadier kan utsättning ske på prov. Utsättningsförsök bör göras under kontrollerade former med noggrann

observans på eventuell kognitiv försämring under de närmaste veckorna. Om demenssymtomen förvärras bör preparatet återinsättas.

Memantin

Memantin (Ebixa och generika) är en antagonist till N-metyl-D-aspartat (NMDA) receptorer med visad effekt vid måttlig till svår Alzheimerdemens (547). Patientpopulationen i studierna presterade omkring 3–14 poäng på MMT/MMSE. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges behandling med kolinesterashämmare vid måttlig till svår Alzheimers sjukdom prioritet 2 (544). Det finns också evidens för viss effekt av memantin vid Lewy body demens och Parkinsons sjukdom med demens (545). Se Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom, Socialstyrelsen.se.

Memantin kan även ges som tillägg till behandling med acetylkolinesterashämmare (prioritet 3) (544).

Depression vid demens

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges behandling med SSRI prioritet 7 hos patienter med demens och samtidig depression, baserat huvudsakligen på klinisk erfarenhet (544), se Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom, Socialstyrelsen.se.

Citalopram/escitalopram har en potentiellt QT-förlängande effekt (548, 549) och kan interagera med donepezil i detta avseende. Sertralin är ett alternativ. Paroxetin, fluoxetin och fluvoxamin har större risk för farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel.

I Socialstyrelsens indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre anges som alternativ även mirtazapin vid depression hos patienter med demens (550). Det är lätt sederande, doseras till natten och kan vara ett förstahandsalternativ vid samtidig sömnstörning och ångest. Antidepressiva har ingen effekt på apati/passivitet utan samtidig depressiv komponent; inte heller på ropbeteende. Se Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre, Socialstyrelsen.se.

Fysisk aktivitet vid demens

Personer med demens bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att bromsa försämring av kognitiva funktioner och förbättra förmågan att utföra aktiviteter i dagliga livet (551). Evidensen för dessa effekter är dock svag.

Lämplig form av fysisk aktivitet är en kombination av aerob och muskelstärkande aktivitet, samt övningar för balans och rörlighet (551). Fysisk aktivitet är speciellt viktigt för individer med nedsatt rörelseförmåga och de med stor fallrisk.

Fysisk aktivitet tycks reducera risken för att utveckla demens (551).

Beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom – BPSD

Förstahandsval

Icke-farmakologisk behandling, se bakgrundsdokumentation nedan.

Andrahandsval

Substans	Produktnamn
sertralin, citalopram[1]	generika

[1] Maximal dygnsdos av citalopram hos yngre individer är 40 mg och hos äldre 20 mg p g a risken för QT-förlängning.

Sertralin eller citalopram kan prövas vid aggressivitet, irritabilitet, agitation och oro.

Substans	Produktnamn
oxazepam[2]	generika

[2] Om dämpande läkemedel som neuroleptika eller anxiolytika sätts in planeras i första hand en kort behandlingstid, med utvärdering av effekt och eventuella biverkningar inom två veckor. Ställningstagande till utsättning/dossänkning ska göras regelbundet.

Oxazepam kan användas vid uttalad ångest och orostillstånd.

Substans	Produktnamn
klometiazol	Heminevrin

Klometiazol kan användas i undantagsfall som kortvarig behandling till natten vid sömnstörning.

Substans	Produktnamn
memantin	generika

Memantin kan prövas vid agitation och aggressivitet.

Tredjehandsval

Substans	Produktnamn
risperidon[2]	generika

[2] Om dämpande läkemedel som neuroleptika eller anxiolytika sätts in planeras i första hand en kort behandlingstid, med utvärdering av effekt och eventuella biverkningar inom två veckor. Ställningstagande till utsättning/dossänkning ska göras regelbundet.

Vid psykotiska symtom eller vid aggressivitet som orsakar lidande för patienten eller potentiell fara för patient eller andra kan risperidon prövas. Starta med låg dos, 0,25 mg/dag, och trappa upp vid behov till max 1,5 mg/dag. Vid Lewy body demens och demens vid Parkinsons sjukdom bör quetiapin väljas i stället för risperidon, baserat på klinisk erfarenhet.

Läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se

Begreppet BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia; Beteendemässiga och Psykiska Symtom vid Demens) är ett samlingsnamn för ett antal vanliga, icke-kognitiva symtom vid demenssjukdom (552). BPSD innefattar dels beteendestörningar som är belastande för individen och andra personer, till exempel avvikande motoriskt beteende, irritabilitet och aggressivitet; dels psykiska symtom som ångest, nedstämdhet och synhallucinationer. Skalan NPI, Neuropsychiatric Inventory, används i bland annat BPSD-registret där frekvens och svårighetsgrad skattas för 10 olika domäner.

Allmänna synpunkter

En gedigen utredning är en förutsättning för adekvata åtgärder (552). Utredning/kartläggning av symtom, tänkbara utlösande orsaker samt eventuella pålagrade psykiska eller kroppsliga sjukdomar bör ingå. Överväg utsättning av läkemedel med potentiellt negativ effekt på centrala nervsystemet såsom läkemedel med antikolinerga effekter, se Läkemedel som bör undvikas hos äldre, och insättande av behandling för förbättring av den kognitiva förmågan. Stödinsatser i rätt tid kan minska risken för utveckling av BPSD.

Förstahandsval

Interventioner vid BPSD bör i första hand vara icke-farmakologiska (552). Detta innebär en optimering av miljön, och ett personcentrerat bemötande som tillfredsställande av individens basala behov såsom mat, dryck, sömn, personlig ADL, trygghet, aktivitet och stimulans. Förutsättningar för att kunna bibehålla fysiska och sociala aktiviteter bör prioriteras. För patienter i eget boende spelar utbildning/information till patient, anhöriga respektive andra vårdgivare såsom hemtjänst och demenssköterska/motsvarande en central roll. Copingstöd för både patient och anhöriga, samt avlastning för anhörigvårdare är av största vikt. Dagverksamheter som är anpassade för personer med demenssjukdom skall i normalfallet erbjudas. Demensboenden ska tillhandahålla en god miljö och en tillräcklig bemanning av personal med adekvat kompetens. Dessa strategier kan minska oron och ge en högre livskvalitet för individen med demenssjukdom, samt en minskad belastning för närstående och personal. Många demensboenden använder det nationella BPSD-registret, som ger verktyg för icke-farmakologisk behandling.

Andra- och tredjehandsval

Vid otillräcklig effekt av icke-farmakologiska åtgärder kan farmakologisk behandling övervägas (552). Studier av läkemedelsbehandling vid BPSD är sparsamma och för flera läkemedel saknas underlag för att kunna bedöma möjliga effekter. Samtidigt finns en stor klinisk erfarenhet av läkemedelsanvändning vid BPSD och många gånger ett starkt kliniskt behov att använda läkemedel. Mot detta ska ställas en risk för överanvändning av läkemedel på oklara indikationer med potentiellt allvarliga biverkningar.

Antipsykotiska läkemedel

Det finns en liten, statistiskt signifikant positiv effekt på aggressivitet respektive vanföreställningar och hallucinationer för risperidon jämfört med placebo (552). För olanzapin finns inte lika stark evidens för effekt. För quetiapin saknas stöd för effekt. Haloperidol har denna effekt i högre doser men användningen begränsas av biverkningar. Antipsykotiska läkemedel har flera olika dosberoende biverkningar som påverkan på motorik, sedation och en försämring av kognitiva funktioner (553, 554). I de randomiserade kontrollerade prövningarna har man för patienter som behandlas med andra generationens antipsykotiska läkemedel visat en ökad risk för insjuknande i cerebrovaskulär sjukdom samt en ökad totalmortalitet. Riskerna har varit likartade för samtliga preparat, vilket talar för att det rör sig om en klasseffekt. Data talar för att samma risk även föreligger för första generationens antipsykotiska läkemedel. En ökad risk för lungemboli och djup ventrombos är också kopplad till behandling med både första och andra generationens antipsykotika (555).

Vid psykotiska symtom eller vid aggressivitet som orsakar lidande för patienten och/eller potentiell fara för patient eller andra kan risperidon i dos upp till 1,5 mg/dag prövas (550). Läkemedlet ska användas mycket restriktivt på grund av en ökad risk för allvarliga biverkningar, bland annat stroke, liksom en ökad dödlighet. Vid Lewy body demens och Parkinsons sjukdom med demens ska antipsykotika om möjligt undvikas (544), men vid svår hallucinos väljs quetiapin (Seroquel och generika) i första hand, baserat på klinisk erfarenhet.

Acetylkolinesterashämmare

Ett antal studier belyser behandling av BPSD med acetylkolinesterashämmare (556). Flertalet har dock inte haft BPSD-behandling som primär frågeställning. Endast några studier har visat en begränsad effekt på BPSD. Acetylkolinesterashämmare rekommenderas därför inte som rutinbehandling av BPSD men kan i det enskilda fallet ha positiv effekt. Klinisk erfarenhet talar även för att kolinesterashämmare kan prövas för att behandla svår hallucinos vid Lewy body demens och Parkinsons sjukdom med demens.

Memantin

Memantin har en begränsad positiv effekt på kognition och global funktion vid behandling av måttlig till svår demenssjukdom orsakad av Alzheimers sjukdom. Memantin har studerats vid svår demens där BPSD är vanligt. Det finns enstaka originalstudier som primärt inriktat sig på effekten av memantin på BPSD, och flera efteranalyser av effekt på BPSD gjorda på studier som haft andra primära utfallsmått. Det finns även metaanalyser som särskilt belyst effekten av memantin på BPSD (557). Några studier har prövat kombinationen acetylkolinesterashämmare med tillägg av memantin (558). I tillgängliga data noteras dels att memantin ger en liten men statistiskt signifikant reduktion av symtom som agitation och aggressivitet, dels att memantin minskar risken för uppkomst av BPSD. Memantin har som regel få biverkningar. Mot denna bakgrund kan memantin prövas för behandling av BPSD,

främst agitation och aggressivitet, om icke-farmakologisk behandling givit otillräcklig effekt.

Antidepressiva läkemedel

Personer med demenssjukdom som uppfyller kriterierna för depression bör behandlas enligt rekommendation under Alzheimers sjukdom.

Tricykliska antidepressiva läkemedel har påtagliga antikolinerga biverkningar och ska därför inte användas vid samtidig demenssjukdom.

Patienterna kan även ha depressiva symtom liksom agitation och irritabilitet som delsymtom av själva demenssjukdomen. Det finns studier som har utvärderat effekten av SSRI (citalopram och sertralin) på dessa symtom (559, 560). Studieunderlaget är sparsamt för andra antidepressiva läkemedel, men i klinisk praxis är mirtazapin, som har sederande och ångestdämpande egenskaper, ett andrahandsval. Positiva effekter har noterats på symtom såsom agitation och irritabilitet. Tillägg av sertralin till patienter med Alzheimers sjukdom som behandlats med donepezil har visats minska BPSD-symtom (561).

Citalopram och sertralin kan prövas vid framför allt aggressivitet, irritabilitet, agitation och oro om icke-farmakologisk behandling inte gett tillräcklig effekt (544, 552). Störst erfarenhet finns av citalopram. Under 2011 framkom uppgifter om att citalopram, liksom escitalopram, har potential att dosberoende förlänga QT-intervallet med påföljande risk för ventrikulära arytmier (548, 549). Den maximala dygnsdosen för citalopram hos yngre individer sänktes därför till 40 mg och hos äldre till 20 mg, och den maximala dygnsdosen av escitalopram hos äldre individer sänktes till 10 mg.

Anxiolytika

Bensodiazepiner har studerats vid BPSD i endast en placebokontrollerad studie av korttidseffekter (562). Biverkningarna är påtagliga med ökad risk för fall och påverkan på kognitiva funktioner och ibland paradoxala reaktioner såsom ökad agitation. Vid uttalad ångest och orostillstånd visar den kliniska erfarenheten att kortverkande bensodiazepiner, exempelvis oxazepam, kan användas (544). Inga hållpunkter finns dock för positiva effekter vid regelbunden användning.

Många äldre har haft en långtidsbehandling och kan förväntas ha utvecklat ett beroende. Utsättning av bensodiazepiner kan i sådana fall leda till utsättningsreaktioner med svår oro/ångest och i dessa fall kan det vara svårt att helt sätta ut behandlingen. Nyinsättning av regelbunden bensodiazepinbehandling kan således ej rekommenderas vid BPSD.

Klometiazol

Klometiazol är godkänt för behandling av sömnstörning och agitations- och förvirringstillstånd inom geriatriken. Detta godkännande gavs i slutet av 1960-talet och baserar sig mer på beprövad erfarenhet än på välgjorda kontrollerade studier.

Även idag saknas kliniska studier av klometiazols effekter på BPSD. Preparatet har också potentiellt allvarliga biverkningar och det föreligger en påtaglig risk för beroende. Inom slutenvård och under strikt kontroll kan klometiazol prövas i akuta situationer. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer anges att läkemedlet kan erbjudas till natten till personer med demenssjukdom och kvarvarande konfusion och samtidig sömnstörning efter utredning av bakomliggande orsaker och icke-farmakologisk behandling (544), se Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom, Socialstyrelsen.se.

Osteoporos

Osteoporos

Efter en benskörhetsfraktur skall postmenopausala kvinnor och män över 50 år utredas för osteoporos, och benspecifik läkemedelsbehandling övervägas. Beslut om benspecifik behandling ska grundas på en samlad klinisk värdering, inte enbart på bentäthetsvärden vid DXA eller fast gränsvärde på en riskkalkylator. Särskilt stark behandlingsindikation föreligger vid fraktur i kota eller höft. Läkemedelsbehandling utgörs av bisfosfonater, eller vid kontraindikation, denosumab. Kvinnor som behandlas med menopausal hormonbehandling har dock ett frakturskydd och ytterligare benspecifik behandling efter en fraktur behövs sällan så länge hormonbehandlingen pågår. Anabol behandling med teriparatid eller romozosumab kan övervägas för de patienter som har mycket hög frakturrisk, som vid kotfrakturer och uttalat låg bentäthet, men sådan behandling ska hanteras av specialist med erfarenhet av anabol benspecifik behandling.

Vid GFR ≥ 35 mL/min

Substans	Dosering	Produktnamn
zoledronsyra	5 mg iv infusion årligen	generika
alendronsyra	veckotablett 70 mg	generika

Alternativen ovan är likvärdiga, men zoledronsyra är normalt att föredra på grund av bättre följsamhet och lägre risk för gastrointestinala biverkningar. Patienter med sväljproblem, hiatusbråck med reflux eller aktiv ulcussjukdom bör inte behandlas med bisfosfonat peroralt. Behandlingstid för zoledronsyra är vanligen 3 år och för peroral behandling med bisfosfonater 5 år, men kan förlängas om patienten har uttalat låg bentäthet eller drabbats av nya frakturer, maximal behandlingstid 6 år för zoledronsyra och 10 år för peroralt bisfosfonat. Samtidig behandling med kalcium och D-vitamin dagligen, se nedan, ges vid brist eller otillräckligt intag, och är särskilt viktigt de två första veckorna efter infusion av zoledronsyra eller denosumab. Läs mer i Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Rutin för behandling med zoledronsyra finns i Osteoporos, primär - utredning och läkemedelsbehandling i Region Uppsala (pdf).

Vid GFR < 35 mL/min eller annan kontraindikation mot bisfosfonatbehandling

Substans	Dosering	Produktnamn
denosumab	subkutan injektion 60 mg var 6:e månad	Prolia

Den optimala behandlingstiden med denosumab är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas regelbundet och i synnerhet efter fem års användning. Samtidig behandling med kalcium och D-vitamin dagligen, se nedan, ges vid brist eller otillräckligt intag, och är särskilt viktigt de två första veckorna efter infusion av zoledronsyra eller denosumab. Evidens för läkemedelsbyte saknas men vid utsättning kan man överväga byte till bisfosfonat, till exempel zoledronsyra sex till nio månader efter senaste dos av denosumab, alternativt alendronat efter sex månader. Denna uppföljande behandling ges då under minst ett år. Om uppföljande behandling med ett bisfosfonat inte är möjlig bör man rådgöra med endokrinolog om fortsatt handläggning för att minska risken för hastig benförlust. Innan behandling med denosumab inleds bör man upprätta en plan om behandlingstid och hantering när behandlingen avslutas.

Kalcium och D-vitamin

Substans	Dosering	Produktnamn
kalciumkarbonat + kolekalciferol	(500 mg + 400 IE) x 2	generika, t ex Kalcipos-D
kalciumkarbonat + kolekalciferol	(500 mg + 800 IE) x 1	generika, om ovanstående inte tolereras

Äldre patienter

Äldre patienter behandlas på samma sätt som yngre. Fallpreventiva åtgärder är också viktiga. Äldre på särskilda boenden eller sjukhus löper större risk att falla; individanpassade åtgärder beträffande fysisk och kognitiv träning, hjälpmedel och åtgärder i boendemiljön rekommenderas, se Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Glukokortikoidinducerad sekundär osteoporos

Postmenopausala kvinnor och män ≥ 50 år som bedöms ha en förhöjd risk för fraktur bör erbjudas benspecifik behandling om de behandlas med prednisolon ≥ 5 mg/ dag under minst 3 månader. Förhöjd risk föreligger om patienten har något av följande:

a) Tidigare benskörhetsfraktur.
b) FRAX ≥ 10 %.
c) T-score i höft eller ländrygg ≤ -1,0 SD.
d) Startdos av prednisolon ≥ 30 mg/dag.
e) Ålder ≥ 60 år för kvinnor och ≥ 65 år för män.

Den benspecifika behandlingen är densamma som för postmenopausala kvinnor och män ≥ 50 år generellt, se ovan. Dagligt tillägg med 500 mg kalcium och 800 IE D-vitamin ska alltid ges. Lågriskgrupper som inte uppfyller något av angivna kriterier för behandling med benspecifikt läkemedel ges, även vid normalvarierad kost, dagligt tillägg med 500 mg kalcium och 800 IE D-vitamin.

Levnadsvanor

Både rökning och riskbruk av alkohol har en negativ påverkan på bentätheten. Rökstopp och minskat alkoholintag bör därför eftersträvas om detta är aktuellt. Fysisk aktivitet i form av muskelstärkande och viktbärande fysisk aktivitet rekommenderas för att bromsa benförlust eller öka bentäthet. Personer med fallbenägenhet bör även rekommenderas balansträning. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid osteoporos, se Fyss.se.

Postmenopausala kvinnor och män över 50 år

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för osteoporos bör alla postmenopausala kvinnor och män över 50 år som råkat ut för en benskörhetsfraktur utredas för osteoporos och benspecifik läkemedelsbehandling ska alltid övervägas (563). Beslut om benspecifik behandling ska grundas på en samlad klinisk värdering, inte enbart på bentäthetsvärden vid DXA eller fast gränsvärde på en riskkalkylator. Särskilt stark behandlingsindikation föreligger vid fraktur i kota eller höft (prioritet 2) i Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar, Socialstyrelsen.se.

Kvinnor som behandlas med menopausal hormonbehandling har dock ett frakturskydd och ytterligare benspecifik behandling efter en fraktur behövs sällan så länge hormonbehandlingen pågår. Patienter som är äldre än 75 år bör handläggas på samma sätt som yngre patienter.

Behandling med antiresorptiva läkemedel vid enbart låg bentäthet eller förhöjd frakturrisk på grund av andra riskfaktorer än tidigare benskörhetsfrakturer eller systemisk kortisonbehandling har lägre prioritet (prioritet 6) i Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar, Socialstyrelsen.se.

Behandling med zoledronsyra 5 mg var 12:e månad intravenöst är att föredra till de flesta patienter eftersom en intravenös bisfosfonatbehandling ger god följsamhet, risken för övre gastrointestinala biverkningar minskar samt eftersom substansen har lång effektduration (563). Bisfosfonater kan även ges peroralt en gång per vecka som tablett, till exempel alendronat 70 mg. Det är vanligt (2–7 %) att perorala bisfosfonater orsakar lokal irritation i slemhinnan i övre delen av mag-tarmkanalen. Tabletterna ska tas på fastande mage och alltid sväljas hela med ett helt glas vatten och patienten ska inte ligga ner inom 30 minuter efter att ha tagit perorala bisfosfonater. Patienter med sväljproblem, hiatusbråck med reflux eller aktiv ulcussjukdom bör inte behandlas med bisfosfonat peroralt. Följsamheten till peroral bisfosfonatbehandling är ofta låg. Varken zoledronsyra eller alendronat ska ges vid GFR under 35 mL/minut. Kalcium och D-vitamin ges alltid om otillräckligt intag eller brist. Tillskott är särskilt viktigt under de första två veckorna efter infusion av zoledronsyra för att undvika hypokalcemi.

Ställningstagande till utsättning av zoledronsyra bör ske efter tre doser, maximalt ges sex doser (563). Ställningstagande till utsättning av peroral bisfosfonat ska ske senast efter fem års behandling, och tio års behandlingstid ska inte överskridas.

Denosumab (Prolia) är en monoklonal antikropp som förhindrar differentiering av prekursorceller till osteoklaster (564). Denosumab ges som en subkutan injektion var 6:e månad. Eftersom bisfosfonater inte bör användas hos patienter med GFR < 35 mL/min är denosumab förstahandsval hos denna patientkategori (563). Elimineringen av denosumab är inte beroende av njurfunktionen. Samtidig behandling med kalcium och D-vitamin dagligen ges vid brist eller otillräckligt intag, och är särskilt viktigt de två första veckorna efter infusion av zoledronsyra eller denosumab. Behovet av fortsatt behandling med denosumab bör utvärderas regelbundet och i synnerhet efter fem års användning. Evidens för läkemedelsbyte saknas men vid utsättning kan man överväga byte till bisfosfonat, till exempel zoledronsyra sex till nio månader efter senaste dos av denosumab, alternativt alendronat efter sex månader. Denna uppföljande behandling ges då under minst ett år. Om uppföljande behandling med ett bisfosfonat inte är möjlig bör man rådgöra med endokrinolog om fortsatt handläggning för att minska risken för hastig benförlust. Innan behandling med denosumab inleds bör man upprätta en plan om behandlingstid och hantering när behandlingen avslutas.

Käkbensnekros (engelska osteonecrosis of the jaw, ONJ) samt atypiska femurfrakturer är sällsynta men potentiellt allvarliga biverkningar med bisfosfonater och denosumab (563).

Teriparatid (Forsteo) är ett fragment av det naturliga paratyroideahormonet (565). Det är godkänt för behandling av osteoporos hos kvinnor efter menopaus samt män med ökad risk för frakturer. Det är även godkänt för behandling av osteoporos i samband med systemisk glukokortikoidbehandling med ökad risk för frakturer. Läkemedlet ges som dagliga subkutana injektioner och kan övervägas som förstahandsbehandling för de patienter som har mycket hög frakturrisk, som vid kotfrakturer och uttalat låg bentäthet. Behandlingen bör hanteras av specialistklinik.

Romosozumab (Evenity) är en monoklonal antisklerostinantikropp med anabol effekt på benbyggnad (566). Det är godkänt för behandling av svår osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för fraktur. Läkemedlet ges som två subkutana injektioner en gång per månad i 12 månaders tid. Läkemedlet har visat god frakturreducerande effekt hos postmenopausala kvinnor. Behandlingen bör hanteras av specialistklinik.

Glukokortikoidinducerad sekundär osteoporos

Glukokortikoidinducerad osteoporos är den vanligaste formen av sekundär osteoporos (563). Frakturer är en vanlig och allvarlig biverkan vid peroral glukokortikoidbehandling. Riskökningen för fraktur uppkommer redan inom de första behandlingsmånaderna men minskar sedan glukokortikoidbehandlingen har avslutats. Risken för fraktur ökar också med dosen samt behandlingstidens längd. Personer som behandlas med glukokortikoider riskerar att drabbas av frakturer vid högre bentäthetsnivå jämfört med personer med primär osteoporos.

Det är viktigt att identifiera vilka personer som bör få förebyggande benspecifik behandling redan vid start av glukokortikoidbehandlingen (563). Bentäthetsmätning bör således inte fördröja frakturriskbedömning och initiering av benspecifik behandling, men remittering för bentäthetsmätning bör ändå ske. Val av benspecifik behandling kan därefter justeras utifrån resultat på bentäthetsmätning och annan utredning. Patienter som drabbas av en benskörhetsfraktur under pågående glukokortikoidbehandling bör omgående få benspecifik behandling.

Postmenopausala kvinnor och män ≥ 50 år som bedöms ha en förhöjd risk för fraktur bör erbjudas benspecifik behandling om de behandlas med prednisolon ≥ 5 mg/ dag under minst 3 månader (563). Förhöjd risk föreligger om patienten har något av följande:

a) Tidigare benskörhetsfraktur.
b) FRAX ≥ 10 %.
c) T-score i höft eller ländrygg ≤ -1,0 SD.
d) Startdos av prednisolon ≥ 30 mg/dag.
e) Ålder ≥ 60 år för kvinnor och ≥ 65 år för män.

Den benspecifika behandlingen är densamma som för postmenopausala kvinnor och män ≥ 50 år generellt, se ovan. Dagligt tillägg med 500 mg kalcium och 800 IE D-vitamin ska alltid ges. Lågriskgrupper som inte uppfyller något av angivna kriterier för behandling med benspecifikt läkemedel ges, även vid normalvarierad kost, dagligt tillägg med 500 mg kalcium och 800 IE D-vitamin.

När glukokortikoidbehandlingen avslutas eller efter två till tre års behandling görs en ny frakturriskvärdering för ställningstagande till justering av behandling mot osteoporos (563). Behandlingstiden med benspecifikt läkemedel bedöms utifrån den uppskattade risken för framtida fraktur.

Levnadsvanor vid osteoporos

Både rökning och riskbruk av alkohol har en negativ påverkan på bentätheten (567-572). Rökstopp och minskat alkoholintag bör därför eftersträvas om detta är aktuellt.

Patienter med osteoporos bör rekommenderas muskelstärkande fysisk aktivitet i kombination med viktbärande fysisk aktivitet för att bromsa benförlust och öka bentäthet, samt förbättra livskvalitet (572). Patienter med osteoporos och risk för fall ska dessutom rekommenderas balansträning för att minska fallfrekvens, minska fallrelaterade frakturer och öka rörlighet. Fallförebyggande åtgärder i boendemiljön bör också vidtas (563).

Palliativ vård

Att främja välbefinnande och att ge god symtomlindring är det absolut viktigaste vid vård av svårt sjuka och döende människor (573). Man bör endast genomföra de åtgärder som gagnar den svårt sjuke och avstå från insatser som inte bidrar till välbefinnandet. Prioriterat blir symtomlindring samt åtgärder i relation till munvård, tryckutsatta hudområden och elimination.

Vid övergång till palliativ vård i livets slutskede bör man gå igenom läkemedelslistan och sätta ut alla icke nödvändiga och icke symtomlindrande mediciner, inklusive dropp och sondnäring, och ordinera subkutana/intravenösa vid behovsläkemedel mot andnöd, rosslingar, förvirring, illamående, smärta och ångest (573).

Smärta

Behandling av smärta ska baseras på den underliggande smärtmekanismen. Man bör således fastställa om smärtan är akut eller långvarig, nociceptiv (smärta på grund av vävnadsskada) eller neuropatisk (smärta på grund av skada/sjukdom i nervsystemet) för att kunna välja en effektiv behandling. Detta är av största vikt då behandlingen skiljer sig åt. Vid snabb sjukdomsprogress föreligger ofta inflammation, som bör behandlas för att uppnå bättre smärtlindring. Vid cancer förekommer ofta blandsmärta; både nociceptiv och neuropatisk smärta.

Basbehandling

Substans	Produktnamn
paracetamol	generika
ibuprofen	generika[1]
naproxen	generika[1]
morfin	generika, snabb frisättning, Dolcontin, depottabletter[2]
oxikodon	generika[2]

[1] Samtliga NSAID är behäftade med en ökad risk för gastrointestinal blödning. Hos patienter med ökad risk för gastrointestinal blödning bör tillägg av protonpumpshämmare övervägas. COX-2-hämmare är ett annat alternativ.

[2] Morfin är gold standard bland de starka opioiderna. Andra starka opioider kan dock vara lämpligare vid nedsatt njur- och leverfunktion. För en översikt av sådana situationer med uppskattning av nödvändig dosjustering, liksom av ekvianalgetiska doser av starka opioider vid peroral, transdermal och sublingual administrering se Opioider dosekvivalens, Region Uppsala.se.

Undvik morfin vid njurinsufficiens p g a risken för ackumulering av både modersubstans och aktiva morfinmetaboliter. Oxikodon, som inte i samma utsträckning som morfin är beroende av njurfunktionen, kan vara att föredra vid GFR < 60 mL/min.

Substans	Produktnamn
fentanyl transdermalt	generika

Vid svårigheter att ta tabletter eller vid osäkert upptag från mag-tarmkanalen.

Substans	Produktnamn
betametason	Betapred

Vid inflammatoriska tillstånd, skelettsmärta, perineuralt ödem, ryggmärgskompression, gastrointestinal kompression och engagemang av kapseln till solida organ.

Vid neuropatisk smärta ges behandling som vid neuropatisk smärta generellt, se Neuropatisk smärta.

Opioidinducerad förstoppning

Vid insättning av opioidbehandling inleds alltid samtidig behandling med laxantia för att motverka obstipation. Tarmirriterande medel kombineras då med osmotiskt verkande, och här rekommenderas natriumpikosulfat (Cilaxoral/Laxoberal) i kombination med makrogol (Movicol och generika), se vidare under Förstoppning. Kombinationspreparat naloxon/oxikodon (Targiniq och generika), naloxegol (Moventig) samt metylnaltrexon (Relistor) kan också övervägas om behandling med laxantia har otillräcklig effekt.

Opioidinducerat illamående

Kontinuerlig behandling med meklozin (Postafen), ondansetron (generika) och haloperidol (Haldol) är likvärdiga alternativ. Tolerans utvecklas ofta mot illamåendet och efter 10–12 dagar kan man hos en besvärsfri patient övergå till vid behovsmedicinering.

Vid behovsbehandling vid smärtgenombrott

Substans	Produktnamn
morfin	generika, snabb frisättning
oxikodon	generika, snabb frisättning

Baserat på klinisk erfarenhet tycks oxikodon ha en snabbare insättande effekt än morfin och kan övervägas som alternativ till morfin. Oxikodon är att föredra framför morfin vid GFR < 60 mL/min.

Vid genombrottssmärta ges 1/6 av totala dygnsdosen av opioider om denna motsvarar < 400 mg peroralt morfin, och 1/10 vid > 400 mg.

Vid behov av mycket snabbt insättande effekt kan fentanyl som resoriblett (Abstral), sugtablett (Actiq) eller nässpray (Instanyl) övervägas i samråd med smärtspecialist.

Spasm eller koliksmärta vid obstruktion av njurvägar, gallvägar eller tarmar

Substans	Produktnamn
butylskopolamin	Buscopan

Rekommendationerna baseras på:

Läkemedel vid smärta i livets slutskede – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Nationellt vårdprogram för palliativ vård, Regionala cancercentrum i samverkan.se.

Palliativ vård – kunskapsunderlag, Region Uppsala.se (pdf).

Smärta är vanligt i livets slutskede och förekommer exempelvis hos 50–100 % av alla patienter med avancerad cancersjukdom (574). Liksom vid all annan smärtbehandling ska såväl diagnostik som behandling av smärta baseras på den underliggande smärtmekanismen. Den smärtpatofysiologiska grundundersökningen behöver kompletteras med kartläggning av andra komponenter såsom förekomst av smärtgenombrott eller annan variation i smärtans intensitet, smärtutlösande faktorer, effekt av insatt farmakoterapi, psykologiska komponenter med oro och ångest samt eventuella biverkningar av behandlingen. Validerade smärtskattningsinstrument hjälper till att upptäcka om en person har smärta oavsett orsak eller underliggande sjukdom. Val av skattningsinstrument kan variera beroende på verksamhet och patient. Den visuella analoga skalan (VAS) är mest känd men ofta används en motsvarande elvagradig NRS-skala från 0 till 10 (numeric rating scale). För kognitivt sviktande och icke-verbala patienter kan Abbey Pain Scale (575) eller Doloplus 2 (576) vara alternativ.

Det är av största vikt att identifiera såväl nociceptiv som neuropatisk smärta då behandlingen skiljer sig åt (574). Ibland finns nociceptiv och neuropatisk smärta samtidigt och många gånger måste det psykiska, sociala och existentiella perspektivet av smärtans konsekvenser styra tolkningen av smärtupplevelsen och behandlingen. Komplicerande faktorer för framgångsrik smärtbehandling kan vara obehandlad neuropatisk smärta, förekomst av genombrottssmärta trots bra grundläggande smärtlindring, psykologisk belastning, oro, tidigare eller aktuell överkonsumtion av alkohol eller narkotika och kognitiv dysfunktion.

Opioider

Starka opioider som morfin, buprenorfin, oxikodon, hydromorfon, fentanyl och metadon är de viktigaste preparaten vid smärtlindring i livets slutskede (574, 577). De svaga opioiderna - kodein och tramadol - har en mycket begränsad användning i detta skede.

Några belägg för skillnad i effektivitet mellan olika starka opioider har inte påvisats för någon indikation i jämförande studier.

Morfin är förstahandsalternativ bland de starka opioiderna (574). Val av opioid behöver dock styras av njurfunktion och tänkt administrationssätt. Morfin är mindre lämpligt vid nedsatt njurfunktion på grund av ackumulering av aktiva morfinmetaboliter, i synnerhet vid GFR < 30 mL/min.

Eliminationen av **oxikodon** är inte i samma utsträckning som morfin beroende av njurfunktionen, men kan behöva dosjusteras vid njurinsufficiens.

Buprenorfin finns för sublingualt bruk och i en transdermal lågdosberedning. Tillgängliga beredningar begränsar dess användning inom vården i livets slutskede men om patienten har en fungerande smärtlindring med till exempel plåster, kan behandlingen fortgå.

Fentanyl kan ges transdermalt, transmukosalt, sublingualt och intranasalt. Plåsterbehandling är lämplig vid stabil opioidkänslig smärta där patienten har svårt att ta tabletter eller har osäkert upptag från mag-tarmkanalen. Plåsterbehandling är mindre lämplig till patienter med instabil smärta eller tillstånd med mycket höga opioiddoser. Hos kakektiska patienter kan också plåsterbehandling behöva bytas varannan i stället för var tredje dag för att uppnå en jämn koncentration.

Hydromorfon har en biotillgänglighet, anslagstid och effektduration efter peroral tillförsel som liknar morfins. Hydromorfon är 5–7,5 gånger mer potent än morfin. Parenteralt kan hydromorfon vara ett alternativ vid höga opioiddoser eftersom den högre potensen leder till mindre volym läkemedel.

Metadon har en halveringstid på mellan 15–60 timmar eller ännu längre. Detta gör initiering av metadonbehandling svårstyrd och insättning av metadon ska göras av läkare med erfarenhet av läkemedlet. Uttitrerade metadondoser tenderar däremot att vara mer stabila än för övriga opioider.

Perorala depotpreparat är att föredra (574). När patienten får svårt att ta tabletter kan transdermal och subkutan eller intravenös administrering via pump övervägas. Förutom opioider finns analgetika såsom paracetamol, NSAID, steroider, läkemedel mot neuropatisk smärta, samt spasmolytika.

Till patienter som inte redan behandlas med opioider ordineras morfin som titreras upp i små steg. Inledningsvis ges förslagsvis morfin 5-10 mg peroralt var fjärde till var sjätte timme eller vid behov – den lägre dosen till äldre patienter (573). Vid intravenös eller subkutan administrering är motsvarande dosering 2,5–5 mg var fjärde till sjätte timme. Extrados, att tas vid behov, bör vara 1/6–1/10 av den totala dygnsdosen och

ges peroralt eller intravenöst/subkutant. I första hand ges morfin peroralt i dosen 1/6 av den totala dygnsdosen av opioider om denna motsvarar < 400 mg peroralt morfin, och 1/10 vid > 400 mg. Baserat på klinisk erfarenhet tycks oxikodon ha en snabbare insättande effekt än morfin och kan övervägas som alternativ (578). Vid behov av mycket snabb effekt kan fentanyl i form av resoriblett, sugtablett eller nässpray övervägas i samråd med smärtspecialist. Observera att olika opioder inte är dosekvivalenta samt att 10 mg morfin per os motsvarar cirka 2–5 mg subkutant eller intravenöst (573).

Dostitrering sker med stöd av antalet extradoser som givits det senaste dygnet, så att den totala mängden extra givet morfin fördelas på var och en av de ordinarie doserna (573). När tillfredsställande smärtlindring uppnåtts görs en övergång till depotpreparat. Dessa preparat ges vanligen var tolfte timme. Den första depottabletten ges två timmar efter den senast givna kortverkande tabletten. Därefter ges kortverkande enbart som extrados. Titrering med depotpreparat direkt är ett alternativ. Startdoser är 10–40 mg långverkande morfin per dygn – den lägre dosen till äldre patienter som inte tidigare står på en opioid. Under titreringen används kortverkande morfin som extrados på det sätt som beskrivits ovan. Vid stabil smärtsituation där fortsatt oral administrering inte är möjlig kan byte till fentanylplåster eller subkutan pump övervägas.

Icke-farmakologiska metoder kan också användas, antingen var för sig eller i kombination (573). Dessa inbegriper akupunktur, avledning/distraktion, massage (taktil eller klassisk), TENS (transkutan elektrisk nervstimulering), samt värme/kyla. Värme ökar blodcirkulationen och kan reducera stelhet i muskler. Kyla används till svullnader eller vid injektioner och punktioner. Man kan även använda kyla och värme växelvis för att förbättra effekten.

Kontakta Smärtcentrum vid Akademiska sjukhuset snarast vid svårbehandlade smärttillstånd.

Opioidinducerad förstoppning

Förstoppning är en närmast ofrånkomlig biverkning av starka opioider och kvarstår under hela behandlingstiden (574). Effekten har huvudsakligen att göra med stimulering av µ-receptorer i mag-tarmkanalen, vilket medför minskad peristaltik och ökad muskeltonus i tarmväggen. Behandlingen består av att förebygga besvären genom att vid opioidinsättning påbörja laxantiabehandling. Tarmirriterande medel kombineras då med osmotiskt verkande, och här rekommenderas natriumpikosulfat (Cilaxoral/Laxoberal) i kombination med makrogol (Movicol och generika). Eftersom ingen toleransutveckling sker över tid för den förstoppande effekten av opoioider behöver behandlingen med laxantia som regel fortgå så länge opoioidbehandlingen gör det.

Byte till behandling med oxikodon + naloxon (Targiniq och generika) hos patienter med opioidinducerad förstoppning medför generellt en förbättrad tarmfunktion med kvarvarande analgetisk effekt (579). Den högsta dagliga dosen är 160/80 mg. Oxikodon + naloxon lämpar sig inte som behandling för smärtgenombrott och

subventioneras endast för patienter som redan behandlas med oxikodon och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning. Naloxegol (Moventig) och metylnaltrexon (Relistor, subkutant) kan också övervägas om behandling med laxantia har otillräcklig effekt (574, 580).

Opioidinducerat illamående

Illamående drabbar cirka 30 % av patienter som behandlas med starka opioider (574). Behandlingen ska vara förebyggande och lämpliga preparat är meklozin, ondansetron och haloperidol. Tolerans utvecklas ofta mot illamåendet och efter 10–12 dagar kan man hos en besvärsfri patient övergå till vid behovsmedicinering.

Paracetamol

Basbehandling med paracetamol är en etablerad metod även vid svår cancersmärta (574). Vid samtidig behandling med starka opioider och god symtomkontroll bör utsättningsförsök göras, men har patienten en betydande smärtlindring av paracetamol bör man se till att preparatet finns kvar även i livets slutskede, även om intravenös beredning måste användas.

NSAID

NSAID har en given plats vid smärttillstånd i livets slutskede (574). Tyvärr är NSAID behäftade med många biverkningar och risk måste vägas mot nytta. Korta kurer och lägre doser till äldre är att rekommendera. Var frikostig med protonpumpshämmare som magskyddande behandling. Om NSAID inte bedöms lämpliga kan kort kortisonkur prövas, se nedan.

Kortikosteroider

Vid inflammatoriska tillstånd, skelettsmärta, perineuralt ödem, ryggmärgs-kompression, gastrointestinal kompression och engagemang av kapseln till solida organ kan kortikosteroider vara värdefulla (574). Kort behandlingstid bör eftersträvas; det finns evidens för att en veckas kortisonbehandling ger effekt i palliativa sammanhang. Biverkningar i form av svampinfektioner, hyperglykemi och störd dygnsrytm med uppvarvning kan komma snabbt och risken för gastrointestinal blödning är kraftigt ökad vid kombination med NSAID. Risken för biverkningar vid längre behandlingstider, till exempel proximal muskelsvaghet och osteoporos, behöver nödvändigtvis inte beaktas om den förväntade överlevnadstiden är kort.

Medel mot neuropatisk smärta

Rekommenderade läkemedel inom denna kategori är desamma som för neuropatisk smärta generellt (574), se Neuropatisk smärta.

Spasmolytika

Vid obstruktion av njurvägar, gallvägar eller tarmar kan en mycket smärtsam spasm eller koliksmärta uppstå (574). Biverkningar gör emellertid att kombinationspreparat av opioider och antikolinergika (morfin-skopolamin och hydromorfon-atropin), bör undvikas. Däremot kan butylskopolamin eller glykopyrron ha god smärtlindrande effekt. Av tradition används som regel butylskopolamin vid denna indikation.

Dyspné

Syrgasbehandling bör förbehållas patienter med påvisad hypoxi, det vill säga syrgassaturation < 90 % i vila, och som får en dokumenterad lindring av åtgärden.

Förstahandsval

Substans	Administrationssätt	Produktnamn
morfin	2,5–5 mg subkutant eller intravenöst vid behov	Morfin Meda

Andrahandsval

Substans	Administrationssätt	Produktnamn
midazolam	subkutant eller intravenöst	generika

Vid hjärtsviktsorsakad andnöd

Substans	Administrationssätt	Produktnamn
furosemid	subkutant eller intravenöst	generika

Det finns god evidens för effekt av oralt eller parenteralt tillförd opioid i syfte att lindra refraktär andnöd (581, 582). Vilken opioid som ger bäst lindring går inte att svara på, men morfin är förstahandsval tills något annat framkommer (573). Effekten av behandling med bensodiazepiner är undersökt i mindre utsträckning men kan prövas som andrahandsval (583). Bästa val av bensodiazepin är okänt, men förslagsvis kan midazolam, som har kort halveringstid och är lättstyrd, användas. Furosemid 10 mg/mL 20–40 mg (2–4 ml) subkutant eller intravenöst kan ges vid hjärtsviktsorsakad andnöd. Syrgasbehandling bör förbehållas patienter med påvisad hypoxi, det vill säga syrgassaturation < 90 % i vila, och som får en dokumenterad lindring av åtgärden.

Förvirring

Orsaken till förvirringstillståndet är ofta möjlig att åtgärda och det är därför viktigt att orsaksinriktad behandling genomförs i första hand. Högt eller lågt blodsocker,

förstoppning, svår smärta, för höga opioiddoser eller urinvägsinfektion är exempel på möjliga orsaker, som ofta går att åtgärda. Om det inte går att påvisa någon orsak som går att åtgärda, eller om man bedömer att en orsaksinriktad behandling leder till mer obehag än nytta för patienten, kan det bli aktuellt med läkemedels-behandling enligt nedan. Generellt bör endast den förvirring som innebär ett lidande för patienten behandlas farmakologiskt.

Substans	Dosering	Produktnamn
haloperidol	0,5–2 mg peroralt/subkutant vid behov, max 2 ggr/dygn	Haldol

Förvirringstillstånd hos patienter i livets slutskede är vanligt förekommande (580). Tillståndet kan orsakas av många olika faktorer, exempelvis ökad kalciumhalt i blodet, infektioner, läkemedelsbiverkningar och psykisk ohälsa. Mänsklig närvaro, lugnt samtal, musik och försiktig beröring är viktiga omvårdnadsåtgärder för att lindra förvirring (573). Närståendes röster är också viktiga eftersom det välkända ofta inger trygghet. Taktil massage kan prövas. Orsaken till förvirringstillståndet är ofta möjlig att åtgärda och det är därför viktigt att orsaksinriktad behandling genomförs i första hand (580). Högt eller lågt blodsocker, förstoppning, svår smärta, för höga opioiddoser eller urinvägsinfektion är exempel på möjliga orsaker, som ofta går att åtgärda.

Om det inte går att påvisa någon orsak som går att åtgärda, eller om man bedömer att en orsaksinriktad behandling leder till mer obehag än nytta för patienten, kan det bli aktuellt med läkemedelsbehandling (580). Haloperidol är förstahandsval om läkemedelsbehandling behöver tillgripas och kan doseras peroralt 0,5-2 mg, 1-2 gånger per dygn (573). Det finns en mycket stor erfarenhetsbas av haloperidol även om studieunderlaget vid indikationen förvirring i livets slutskede är bristfälligt. Haloperidol kan också ges subkutant i samma dos och kan blandas med andra läkemedel, till exempel opioid och midazolam, för kontinuerlig infusion via pump. Det är ovanligt att doser över 10 mg används utan konsultation av psykiatrisk expertis. Ett alternativ till haloperidol är olanzapin, som kan användas i låga doser. Konsultation med kollega med palliativ kompetens rekommenderas.

Ospecifikt illamående

Observera att många läkemedel kan ge illamående och en översyn av patientens läkemedelslista är den första åtgärden.

Substans	Dosering	Produktnamn
haloperidol	0,5–1 mg subkutant vid behov, max 2 ggr/dygn	Haldol
metoklopramid	10 mg subkutant eller intravenöst vid behov, max 2–3 ggr/dygn	Primperan

Alternativen ovan är likvärdiga. Vid otillräcklig effekt kan läkemedlen kombineras. Om inte heller detta är tillräckligt kan tillägg av betametason prövas, initialt i dosen

4–8 mg/dag. Hos svårt sjuka patienter kan även behandling med $5HT_3$-receptorantagonist i monoterapi eller som tilläggsbehandling ha god effekt. Vid rotatorisk yrsel associerad med opioidbehandling kan meklozin (Postafen) användas i doseringen 25 mg x 2, vilket som regel kan sättas ut efter 2–3 veckor.

För behandling av opioidinducerat illamående, se Palliativ vård under Smärta.

Många läkemedel kan ge illamående och en översyn av patientens läkemedelslista är den första åtgärden (573). Illamående vid långt framskriden sjukdom och hos patienter i livets slutskede kräver ofta läkemedelsbehandling. Omvårdnadsåtgärder som undvikande av starka dofter, till exempel matos, och hastiga lägesförändringar är också viktiga.

Behandling av illamående vid palliativ vård bör så långt som möjligt vara mekanismbaserad (573). Ofta kan man dock inte identifiera etiologin, och behandlingen blir då symtomatisk. Det har gjorts få kontrollerade studier angående effekten av antiemetikabehandling vid livets slut, vilket gör att evidensbasen är mycket svag (584). Den kliniska erfarenheten av olika läkemedel mot illamående är däremot stor (573). Vid ospecifikt illamående av oklart ursprung kan behandlingen inledas med en dopaminreceptorantagonist där haloperidol 0,5–1 mg subkutant max två gånger per dygn är ett alternativ, och metoklopramid 10 mg subkutant/intravenöst max 2–3 gånger per dygn ett annat (573, 585). En kombination av haloperidol och metoklopramid rekommenderas som nästa steg. Vid dålig effekt kan tilläggsbehandling med kortison vara av värde, där rekommenderad startdos av betametason är 4–8 mg/dygn. Hos svårt sjuka patienter kan även behandling med $5HT_3$-receptorantagonist i monoterapi eller som tilläggsbehandling ha god effekt. Vid svårt refraktärt illamående kan olanzapin prövas. Vid rotatorisk yrsel associerad med opioidbehandling kan meklozin (Postafen) användas i doseringen 25 mg x 2, vilket som regel kan sättas ut efter 2–3 veckor.

Rosslande andning

Behandling av rosslande andning kan vara farmakologisk, men omvårdnadsåtgärder kan också lindra, som lägesändring i sängen och munvård där munhålan torkas ren från slem och munslemhinnan fuktas.

Substans	Dosering	Produktnamn
glykopyrron	0,2 mg subkutant vid behov, max 3 ggr/dygn	Robinul
hyoscinbutylbromid	20 mg subkutant, max 5 ggr/dygn	Buscopan

Alternativen ovan är likvärdiga.

Mot slutet av livet när krafterna avtar alltmer, när den svårt sjuke inte är i stånd att svälja, hosta upp slem och inte själv kan vända sig, kan en rosslande andning förekomma – ett symtom som inte plågar patienten men kan upplevas som

obehagligt av närstående (573). Ofta är patienten inte vid medvetande när den rosslande andningen uppkommer.

Behandling av rosslande andning kan vara farmakologisk, men omvårdnadsåtgärder som lägesändring i sängen, en kortare stunds framstupa sidoläge och munvård där munhålan torkas ren från slem och munslemhinnan fuktas, kan också lindra (573). Farmakologisk behandling utgörs av antikolinerga läkemedel såsom glykopyrron eller hyoscinbutylbromid. Evidensunderlaget är bristfälligt, men erfarenhetsmässigt kan effekten vara mycket god. Underlaget är för begränsat för att avgöra om något preparat är att föredra framför ett annat. Biverkningsprofilen innefattar torra slemhinnor i mun och ögon samt risk för urinretention.

Ångest

Substans	Administreringssätt	Produktnamn	Kommentar
midazolam	1–2,5 mg, subkutant eller intravenöst vid behov	generika	-
diazepam	-	generika	till yngre patienter
oxazepam	-	generika	till äldre patienter

Den bästa behandlingen är att vårdgivaren ger patienten tid att prata om sin oro (573). Om oron stegras eller övergår i ångest bör anxiolytika ordineras dagtid. Det saknas bra evidens kring läkemedelsbehandling av ångest hos terminalt sjuka patienter och rekommendationerna inom detta område baseras i huvudsak på klinisk erfarenhet. Midazolam, som har kort halveringstid och är lättstyrt, rekommenderas ofta som stående vid behovsbehandling (573). Diazepam har lång halveringstid och effektduration till skillnad från oxazepam, som har kort halveringstid och inga aktiva metaboliter. Oxazepam är därför lämpligare än diazepam hos äldre patienter.

Sömnsvårigheter

Substans	Produktnamn
zopiklon	generika
zolpidem	generika

Alternativen ovan är likvärdiga.

Sömnsvårigheter kan vara ett tecken på att den sjuke har nattliga smärtor eller andra symtom som behöver behandlas på ett effektivare sätt, men också på att det kan finnas ouppklarade funderingar som kan behöva belysas i en empatisk dialog (573). Som smärtbehandling kan amitriptylin i låg dos till kvällen användas, och mirtazapin till äldre patienter. Om farmakologisk behandling behövs kan man i första hand prova med sedativa till natten, förslagsvis zopiklon eller zolpidem.

Förstoppning

Substans	Produktnamn	Kommentar
natriumpikosulfat	Cilaxoral/Laxoberal	-
sorbitol + natriumcitrat + natriumlaurylsulfat	Microlax	-
sorbitol + natriumdokusat	Klyx	vid behov i svårare fall

Förstoppning kan vara orsak till oro och förvirring (573). Vid opioidorsakad förstoppning behandlas denna enligt rekommendation Opioidinducerad förstoppning under Smärta. För att förebygga och behandla förstoppning hos palliativa patienter är ofta farmakologisk behandling nödvändig (586). Oftast är det bäst med rektala laxermedel de sista dagarna (573), men om patienten sväljer kan preparat per os också användas. Natriumpikosulfat är då ofta lämpligt. Magsmärtor kan mildras genom att dygnsdosen fördelas på två till tre tillfällen per dygn (587). Naloxegol (Moventig) eller subkutan injektion av metylnaltrexon (Relistor) kan också användas om förstoppningen är opioidrelaterad (588).

Psykiatri

Tobaksberoende

Förstahandsval

Substans	Produktnamn	Beredningsform
nikotin	-	Tuggummi, plåster, sugtablett, inhalator m m Kombinationsbehandling med plåster + snabbverkande nikotin är effektivare än behandling med enskilda produkter.
vareniklin	generika	
cytisin	generika, se information nedan.	

Alternativen ovan är väsentligen likvärdiga.

Det bör noteras att produktinformationen för cytisin anger en rad kontraindikationer, bland annat nyligen genomgången hjärtinfarkt eller stroke eller kliniskt signifikanta arytmier. Dessa kontraindikationer har funnits sedan cytisin först introducerades på marknaden i Bulgarien på 1960-talet. Det finns inga data som ger stöd för dessa kontraindikationer, men däremot har dessa patientgrupper exkluderats från de studier som har gjorts. De studier som har genomförts ger inga belägg för någon kardiell säkerhetsrisk.

Andrahandsval

Substans	Produktnamn
bupropion	Zyban

Observera att bupropion ska undvikas hos patienter med ökad krampbenägenhet, se Fass.se

Nikotin

Nikotinsubstitution hjälper mot nikotinabstinens medan man försöker bryta tobaksvanan (589). I metaanalys resulterar behandling med enskilt nikotinpreparat i rökfrihet i minst 6 månader hos 8–9 av 100 behandlade, jämfört med 6 av 100 obehandlade (590). Resultaten är bättre vid kombinationsbehandling med plåster och snabbverkande nikotin (tabletter, tuggummi, inhalator), där resultaten är jämförbara med vareniklin.

Bupropion

Bupropion är en selektiv återupptagshämmare av noradrenalin och dopamin (591). Medlet underlättar tobaksavvänjning och minskar risken för återfall. Bupropion ska kopplas till rådgivning och fördubblar effekten jämfört med placebo. Bupropion är receptbelagt och tas peroralt 1–2 gånger/dag i 7–8 veckor. I metaanalys resulterar behandling med bupropion i rökfrihet i minst 6 månader hos 9 av 100 behandlade, jämfört med 6 av 100 obehandlade (590). Det finns en ökad risk för krampanfall vid användning av bupropion i närvaro av predisponerande riskfaktorer som sänker kramptröskeln. Bupropion är bland annat kontraindicerad vid epilepsi eller vid anamnes på krampanfall (592). Bupropion är även en stark hämmare av CYP2D6, vilket kan ge upphov till läkemedelsinteraktioner.

Vareniklin

Vareniklin är en partiell nikotinagonist som ger en viss stimulering av nikotinreceptorerna samtidigt som substansen blockerar exogent tillfört nikotins verkan på samma receptorer (593). Rökaren erfar viss tillfredsställelse av preparatet och ett bloss ger ingen ytterligare förstärkning. I metaanalys resulterar behandling med enskilt nikotinpreparat i rökfrihet i minst 6 månader hos 14 av 100 behandlade, jämfört med 6 av 100 obehandlade (590). Måttligt illamående rapporteras första veckan av cirka 30 % av användarna. Depression har, liksom vid all rökavvänjning, rapporterats och fångas upp vid sedvanlig terapiuppföljning. Det har diskuterats om behandling med vareniklin kan medföra en något ökad risk för hjärt-kärlbiverkningar jämfört med placebo, men det finns i dagsläget inga övertygande bevis för att så skulle vara fallet (594, 595).

Cytisin

Cytisin (Asmoken, Recigar) är liksom vareniklin en selektiv partiell agonist till nikotinreceptorn (596). Cytisin tas som tabletter under en behandlingsperiod på 25

dagar. Cytisin (Tabex) godkändes i Bulgarien för rökavvänjning på 1960-talet baserat på den tidens krav på evidens och har sedan dess använts av över 8 miljoner rökare, inklusive rökare i östra Europa. Asmoken och Recigar är generika till Tabex och godkännandet grundar sig på acceptabel farmaceutisk kvalitet, att bioekvivalens är visad jämfört med Tabex samt publicerade studier som undersökt effekt och säkerhet vid behandling med cytisin.

Till grund för godkännandet låg fyra publicerade studier (597-599) och två metaanalyser (600). I den största randomiserade, dubbelblinda och placebo-kontrollerade studien randomiserades 740 vuxna rökare till cytisin- eller placebo-behandling under 25 dagar (597). Rökfrihet konfirmerades biokemiskt genom att mäta kolmonoxid i utandningsluften. Efter 12 månader var 8,4 % (n = 31) rökfria i gruppen som fått cytisin jämfört med 2,4 % (n = 9) i gruppen som fått placebo (p = 0,001). I en annan randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie undersöktes effekten av en 25-dagarsbehandling hos 171 deltagare (598). Efter 6 månaders behandling var 10,6 % av försökspersonerna i cytisingruppen rökfria jämfört med 1,2 % i placebogruppen (p = 0,01). En öppen och okontrollerad studie inkluderade totalt 436 rökare (601). Efter 12 månader var 13,8 % rökfria. Den fjärde studien var öppen (599). Totalt 1 310 vuxna rökare som hade ringt till den nationella Sluta-röka-linjen i Nya Zeeland randomiserades till cytisinbehandling (25 dagar) eller nikotinbehandling (8 veckor). Alla fick dessutom kort beteendestöd via telefon. Det primära utfallsmåttet var kontinuerligt rökstopp (enligt egenrapportering) 1 månad efter avslutad behandling. Detta uppnåddes av 40 % i cytisingruppen jämfört med 31 % i nikotinbehandlingsgruppen (riskskillnad 9,3 %, 95 % KI 4,2 till 14,5). Totalt 923 (70 %) av deltagarna kunde följas upp 6 månader efter behandlingen och 22 % (n = 22) av försökspersonerna i cytisingruppen jämfört med 15 % (n = 15) i nikotingruppen rapporterade rökfrihet (p = 0,002).

En metaanalys av sju kliniska studier med cytisin visade att resultaten hade hög variabilitet men generellt var den rapporterade effekten likvärdig med den som dokumenterats för andra farmakologiska behandlingar för rökavvänjning (600). I en annan metaanalys resulterade behandling med cytisin i rökfrihet i minst 6 månader hos 13 av 100 behandlade, jämfört med 6 av 100 obehandlade (590). I ytterligare en metaanalys sågs bättre effekt av cytisin jämfört med nikotin, och likvärdig effekt med vareniklin (602).

De vanligaste biverkningarna i den största placebokontrollerade studien var olika gastrointestinala symtom (13,8 % för cytisin jämfört med 8,1 % för placebo), psykiska störningar (4,6 % jämfört med 3,2 %) och neurologiska besvär (2,7 % jämfört med 2,4 %) (597).

Det bör noteras att produktinformationen för cytisin anger en rad kontraindikationer, bl.a. nyligen genomgången hjärtinfarkt eller stroke eller kliniskt signifikanta arrytmier (603). Dessa kontraindikationer har funnits sedan cytisin först introducerades på marknaden i Bulgarien på 1960-talet. Det finns inga data som ger stöd för dessa kontraindikationer, men däremot har dessa patientgrupper exkluderats från de studier som har gjorts. De studier som har genomförts ger inga belägg för någon kardiell säkerhetsrisk.

Jämförelse nikotinläkemedel – vareniklin – bupropion – cytisin

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer görs ingen skillnad i prioritet mellan nikotinläkemedel, bupropion eller vareniklin (230), se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Vareniklin och kombinationsbehandling med nikotinplåster och snabbverkande nikotin, liksom cytisin, har väsentligen samma effekt på rökfrihet efter 6 månader och är likvärdiga förstahandsval. Bupropion är andrahandsval.

Alkoholberoende

Substans	Produktnamn
disulfiram	Antabus
akamprosat	Campral
naltrexon	generika
nalmefen	Selincro[1]

[1] Ingår ej i läkemedelsförmånen.

Behandling med disulfiram, akamprosat eller naltrexon har hög prioritet (prioritet 1) i Socialstyrelsens nationella riktlinjer, medan nalmefen har lägre (prioritet 4) på grund av den ännu begränsade kliniska erfarenheten, se Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende, Socialstyrelsen.se.

Kunskapen är begränsad om vilket läkemedel som är att föredra för den enskilda patienten. Valet bör vara individuellt baserat på patientens önskemål och behandlande läkares bedömning. Är målet alkoholfrihet kan disulfiram eller akamprosat vara att föredra. För att behandling med disulfiram ska vara meningsfull krävs dock att det finns möjlighet till övervakad tillförsel samt laboratoriekontroller av leverprover. Är målet färre högkonsumtionstillfällen eller vid hereditet för alkoholberoende kan naltrexon vara att föredra. Nalmefen kan övervägas för vissa patienter med hög risknivå där målet är färre högkonsumtionstillfällen/minskat totalintag alkohol.

Uppföljning av behandlingsresultatet ska göras regelbundet. Vid utebliven effekt 2–3 månader efter behandlingsstart bör läkemedelsbehandlingen omprövas och byte till annat preparat övervägas. Behandlingen vid god effekt bör pågå minst 6–12 månader. Beroendet kan vara ett livslångt tillstånd varför det kan bli aktuellt med nya behandlingsperioder.

Profylaktisk behandling med tiamin

Till patienter med alkoholabstinens ges även tiamin i dosen 200 mg dagligen i 3–5 dagar. Detta ges intramuskulärt eller intravenöst. Som uppföljande behandling ges under minst en månad peroralt T Beviplex Comp 3 x 3 eller extemporepreparat K Tiamin APL 50 mg x 3. Vid lätt abstinens i de fall patienten inte har möjlighet att

komma på återbesök och få upprepade doser av parenteralt tiamin ges peroralt tiamin enligt ovan.

Vid misstanke om akut Wernickes encefalopati

I dessa fall ges tiamin i mycket hög dos intravenöst, 600 mg dagligen i 3 dygn eller tills tydlig klinisk regress kan noteras. Sedan ges 2 mL x 2 intravenöst i 5 dagar. Uppföljande peroral behandling ges enligt ovan. Om uttalade symtom som förvirring, ataxi eller ögonsymtom ses ska intravenöst dropp sättas med injektion Addex-Mg 20 mmol till 1 000 mL Natriumklorid 9 mg/mL efter att S-Mg tagits. Avvakta inte provsvaret, låt droppet gå under sex timmar.

Behandling med disulfiram, akamprosat eller naltrexon har hög prioritet (prioritet 1) i Socialstyrelsens nationella riktlinjer, medan nalmefen har lägre (prioritet 4) på grund av den ännu begränsade kliniska erfarenheten. Disulfiram, akamprosat och naltrexon kan användas vid behandling av alkoholberoende generellt inom hälso- och sjukvården i kombination med ett omhändertagande som innefattar medicinska råd och stöd (604). Nalmefen kan övervägas för vissa patienter med hög risknivå där målet är färre högkonsumtionstillfällen/minskat totalintag alkohol. Se Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende, Socialstyrelsen.se.

När naltrexon och akamprosat introducerades betonades vikten av samtidig psykosocial behandling (604). Flera studier har dock visat att korta interventioner eller kognitiv beteendeterapi som tillägg till akamprosat inte förbättrar prognosen jämfört med akamprosatbehandling kombinerat med läkarkonsultation. Det är också visat att man får liknande effekt om naltrexonbehandling kompletteras med medicinska råd och stöd som när behandlingen kombineras med ett kognitivt baserat behandlingsprogram. Sammanfattningsvis talar dokumentationen för att det vid okomplicerat alkoholberoende räcker om behandlingen med akamprosat eller naltrexon kompletteras med läkarkonsultationer, som innefattar råd och stöd för att kliniskt relevant behandlingseffekt ska uppnås.

Uppföljning av behandlingsresultatet ska göras regelbundet (604). Vid utebliven effekt två till tre månader efter behandlingsstart bör läkemedelsbehandlingen omprövas och byte till annat preparat övervägas. Behandlingen vid god effekt bör pågå minst sex till tolv månader. Beroendet kan vara ett livslångt tillstånd varför det kan bli aktuellt med nya behandlingsperioder.

Kunskapen är fortfarande begränsad om vilket läkemedel som är att föredra för den enskilda patienten (604, 605). Valet bör vara individuellt baserat på patientens önskemål och behandlande läkares bedömning. Den effektvariabel som visat sig mest känslig för naltrexonbehandling är frekvensen högkonsumtionstillfällen. Visst stöd finns för att patienter med hereditet för alkoholberoende och starkt begär har bäst effekt av naltrexon. Dessutom kan naltrexon vara ett lämpligt medel då målet är bättre kontroll (färre högkonsumtionstillfällen) snarare än alkoholfrihet. Den effektvariabel som har bäst dokumentation för att påverkas positivt av akamprosat är däremot alkoholfrihet. Vid behandling med akamprosat blir fler patienter alkoholfria oberoende av eventuella psykosociala insatser, jämfört med placebo.

Disulfiram har en plats i läkemedelsbehandlingen när målet är alkoholfrihet (604). För att behandling med disulfiram ska vara meningsfull krävs dock att det finns möjlighet till övervakad tillförsel samt laboratoriekontroller av leverprover. Tillförsel av disulfiram subkutant som implantat har inte visats ha bättre effekt än placeboimplantat.

Dokumentationen för kombination av läkemedel mot alkoholberoende är begränsad (604). Kombination av naltrexon och akamprosat har i studier visats vara säker och vältolererad, men dokumentationen är ej entydig vad gäller vinster av kombinationen relativt de enskilda läkemedlen. Kombinationsbehandling bör därför förbehållas specialistvården.

Disulfiram

Disulfiram, som började användas allmänt på 1950-talet, verkar genom blockering av enzymet acetaldehyddehydrogenas, vilket orsakar ansamling av acetaldehyd i samband med alkoholintag (604). Acetaldehyd ger upphov till disulfiram/ alkoholreaktion: kraftig ansiktsrodnad, känsla av andnöd, hjärtklappning, pulserande huvudvärk, illamående och kräkningar. Reaktionen kan uppträda redan inom 5–10 minuter hos patienter med underhållsbehandling med disulfiram. Efter seponering av disulfiram kan effekt kvarstå upp till 14 dagar. Läkemedlet kan i sällsynta fall ge upphov till hepatocellulär leverskada, vanligen med symtom som vid akut hepatit, och ska då omedelbart sättas ut.

Naltrexon

Naltrexon är en specifik opioidantagonist. Verkningsmekanismen vid alkoholmissbruk är inte fullständigt klarlagd, men det antas att det endogena opioidsystemet spelar en roll (604). Risken för att en liten dos alkohol ska utlösa en alkoholperiod minskar under naltrexonbehandling. Detta kan ha samband med hämning av alkoholinducerad eufori. Naltrexon verkar även ha effekt på alkoholbegäret. Den effektvariabel som visat sig mest känslig för naltrexonbehandling är frekvensen högkonsumtionstillfällen (606, 607). NNT för att förhindra återfall i högkonsumtion uppskattas till 7–12 för naltrexon, medan NNT för att förhindra återfall generellt uppskattas till 12–20 (605, 607, 608). Läkemedlet ska inte ges till opioidberoende patienter under pågående opioidmissbruk, med anledning av risk för akut abstinens, och inte tillsammans med opioidinnehållande läkemedel.

Akamprosat

Prekliniska studier har visat att akamprosat utövar en specifik effekt vid alkoholberoende (604). Akamprosat motverkar hyperexcitation av NMDA-receptorkomplexet och återställer balansen mellan den hämmande transmittorn GABA och den exciterande transmittorn glutamat. Verkningsmekanismen är dock inte helt klarlagd. Den effektvariabel som har bäst dokumentation för att påverkas positivt av akamprosat är alkoholfrihet. NNT för att förhindra återfall uppskattas till 9–12 för akamprosat (605, 608, 609).

Nalmefen

Nalmefen (Selincro) är liksom naltrexon en opioidreceptorantagonist (610, 611). Läkemedlet är godkänt för reduktion av alkoholkonsumtion hos vuxna patienter med alkoholberoende med en hög risknivå utan fysiska abstinenssymtom och som inte kräver omedelbar avgiftning.

Nalmefen tas vid behov (610, 611). Varje dag som patienten upplever en risk för att dricka alkohol ska en tablett tas helst 1–2 timmar före den förväntade tidpunkten för alkoholkonsumtion. Behandling har i studier visats medföra en modest minskning i antalet högkonsumtionsdagar och total konsumerad mängd alkohol per månad. Effekten var tydligast hos patienter som bibehöll en hög risknivå (> 60 g alkohol/dag för män, > 40 g alkohol/dag för kvinnor) under perioden mellan den initiala bedömningen och behandlingsstarten (1–2 veckor), varför godkänd indikation är begränsad till denna patientgrupp.

Abstinens vid utsättning av bensodiazepiner

Nedtrappning vid beroende av bensodiazepiner i terapeutiska doser eller strax däröver kan ske i primärvård eller allmänpsykiatrisk vård. Vid högdosberoende bör man konsultera eller remittera till beroendeklinik.

Om patienten har använt ett långverkande bensodiazepin kan detta behållas och användas vid nedtrappningen. Kortverkande preparat kan bytas till diazepam i ekvivalent dos, se tabell nedan, innan nedtrappning påbörjas. I vissa fall, som vid stark oro för att byta preparat, kan man överväga att fördela det preparat patienten använder jämnt över dagen för att undvika fluktuationer i serumkoncentration. Bensodiazepinliknande läkemedel (zolpidem, zopiklon) betraktas på samma sätt som bensodiazepiner.

Patienter som använt normala terapeutiska doser

20–25 % av den ursprungliga dygnsdosen trappas ut varje vecka.

Patienter som använt höga Fass-doser

10–20 % av den ursprungliga dygnsdosen trappas ut per tvåveckorsperiod.

Läs mer i Klinisk handbok – Läkemedelsberoende, Akademiska sjukhuset.se.

Uppskattade ekvivalenta doser av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel

Läkemedel	T_{max}, (tillslagstid, h)	Halveringstid (h)	Ekvivalent dos (mg)
alprazolam	1	12	0,5
diazepam	1	20–70	5
flunitrazepam	1	13–19	0,5
klonazepam	1–4	30–40	0,25
lorazepam	1–2	12	1
nitrazepam	1,5	30–40	2,5
oxazepam	2	10	15

zolpidem	0,5–3	1–3	10
zopiklon	1–2	5–7	7,5

Källa: Läkemedelsboken 2017, Läkemedelsverket.se och Klinisk handbok – Läkemedelsberoende, Akademiska sjukhuset.se.

Alla bensodiazepiner har en viss missbrukspotential, men risken är störst för substanser med snabbt insättande effekt och hög receptoraffinitet, framför allt flunitrazepam, lorazepam och diazepam. Abstinensbesvär vid försök till utsättning efter en längre tids regelbundet bruk av bensodiazepiner (fyra till sex veckor eller mer) är vanligt, utan att övriga kriterier för beroende nödvändigtvis föreligger, och patienter kan därför behöva hjälp med nedtrappning (612). Abstinensperioden är ofta långvarig, från veckor till månader. Vid längre tids högdosanvändning finns en risk för allvarliga abstinenskomplikationer, bland annat delirium tremens och epileptiska anfall.

Nedtrappning innebär att patientens dos av bensodiazepiner minskas stegvis, antingen i en förutbestämd takt eller baserat på patientens kliniska mående (612). Nedtrappning avser att minska abstinensbesvären och antas även minska risken för allvarliga abstinenskomplikationer. Fallstudier visar att allvarliga abstinens-komplikationer främst inträffar vid abrupt utsättning av bensodiazepiner i hög dos och under lång tid. Man brukar därför rekommendera att nedtrappningen pågår under cirka fyra till tolv veckor för de flesta patienter, eventuellt längre för patienter med hög startdos, men inte längre än sex månader. Nedtrappning vid beroende av bensodiazepiner i terapeutiska doser eller strax däröver kan ske i primärvård eller allmänpsykiatrisk vård. Vid högdosberoende bör man konsultera eller remittera till beroendeklinik.

Om patienten har använt ett långverkande bensodiazepin kan detta behållas och användas vid nedtrappningen (613). Kortverkande preparat kan bytas till diazepam i ekvivalent dos, se tabell ovan, innan nedtrappning påbörjas. I vissa fall, som vid stark oro hos patienten för att byta preparat, kan man överväga att fördela det preparat patienten använder jämnt över dagen för att undvika fluktuationer i serum-koncentration. Hos patienter som använt normala terapeutiska doser kan 20-25 % av den ursprungliga dygnsdosen trappas ut varje vecka (470). Nedtrappning av höga Fass-doser kan ske med 10-20 % per tvåveckorsperiod (613). Det saknas dock undersökningar som har försökt fastställa den optimala hastigheten med vilken nedtrappningen bör ske (614).

Bensodiazepinliknande läkemedel (zopiklon, zolpidem) har en verkningsmekanism som väsentligen liknar den för bensodiazepiner och man kan därför använda bensodiazepiner vid nedtrappning på samma sätt som ovan beskrivet (613).

Psykos

Initiering av behandling bör ske inom psykiatrin.

Förstahandsval

Substans	Produktnamn
risperidon	generika
paliperidon	generika
aripiprazol	generika

Andrahandsval

Substans	Produktnamn
olanzapin	generika

Risperidon, paliperidon eller aripiprazol har högre prioritet än olanzapin i Nationella riktlinjer för vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, Socialstyrelsen.se.

Olanzapin är associerat med mindre extrapyramidala symtom, men med mer sedation och metabola biverkningar såsom viktuppgång, vilket man bör vara observant på. Aripiprazol har generellt något sämre antipsykotisk effekt men medför låg risk för viktuppgång, sedation och sexuella biverkningar.

Vid behov av snabb sedering vid akut psykotisk agitation eller aggression

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
olanzapin	munsönderfallande tablett	generika	När peroral administrering är möjlig
haloperidol + prometazin	intramuskulär injektion	Haldol + Phenergan[1]	När parenteral administrering är nödvändig

[1] Phenergan är ett licensläkemedel.

Levnadsvanor

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med schizofreni, se Nationella riktlinjer för vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Som förstahandsmedel rekommenderas risperidon, paliperidon eller aripiprazol, medan olanzapin rekommenderas som andrahandsval. Risperidon, paliperidon och aripiprazol har högre prioritet (bör erbjudas) än olanzapin (kan erbjudas) i Socialstyrelsens nationella riktlinjer (615), se Nationella riktlinjer för vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, Socialstyrelsen.se.

Olanzapin har lägre prioritet på grund av större risk för viktuppgång och sedering än de flesta andra antipsykotiska läkemedel. Klozapin rekommenderas i svåra eller svårbehandlade fall men på grund av risken för agranulocytos ska denna behandling initieras och följas inom psykiatrin. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) rekommenderar risperidon, olanzapin samt amisulprid (dock licensläkemedel) i sin systematiska litteraturöversikt från 2012 (616), se Schizofreni – läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation, SBU.se.

Aripiprazol, risperidon och olanzapin rekommenderas som förstahandsmedel i Läkemedelsverkets riktlinjer från 2013 (617), se Läkemedel vid schizofreni – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Metaanalyser indikerar att risperidon, paliperidon, olanzapin, klozapin samt amisulprid har en effektfördel gentemot övriga medel (618-620). Biverkningsprofilen skiljer sig åt såtillvida att olanzapin och klozapin är associerade med mindre extrapyramidala symtom än risperidon och paliperidon, men med mer metabola biverkningar (620, 621). Aripiprazol medför låg risk för viktuppgång, sedation och sexuella biverkningar men tycks generellt ha något sämre antipsykotisk effekt (617, 620). Amisulprid är endast tillgängligt som licenspreparat.

Bäst val av behandling för att åstadkomma snabb sedering vid akut psykotisk agitation/aggression är ofullständigt undersökt (622). När peroral administration är möjlig är munsönderfallande olanzapin ett väl beprövat alternativ med stöd från kliniska prövningar (623). Vid behov av parenteral administration är haloperidol kombinerat med prometazin (Phenergan, licensläkemedel) den behandling som har bäst dokumentation (624, 625).

Levnadsvanor vid schizofreni

Medellivslängden för personer med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är i genomsnitt 15 år kortare för män och 12 år kortare för kvinnor än för den övriga befolkningen (615). Missbruk av alkohol och droger, ohälsosam kosthållning samt brist på fysisk aktivitet är viktiga bidragande orsaker till andra samtidiga sjukdomar, till exempel typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdomar.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med schizofreni, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se och Nationella riktlinjer för vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Tillfällig behandling av orostillstånd

Dessa rekommendationer gäller orostillstånd som inte uppfyller kriterier för ett ångestsyndrom. För behandling av ångest i samband med depression, se Depression.

För behandling av ångestsyndrom, se Specifika ångestsyndrom.

Råd om egenvård i form av fysisk aktivitet eller i form av självhjälpslitteratur rekommenderas. Även psykoedukation kan övervägas, liksom kontakt med kurator eller psykolog.

Substans	Varning	Produktnamn
hydroxizin		Atarax eller generika[1]
prometazin		Lergigan eller generika[2]

[1] Samtidig behandling med hydroxizin och andra läkemedel som kan förlänga QT-tiden, till exempel citalopram eller escitalopram, är kontraindicerad och användning hos äldre rekommenderas inte, både på grund av QT-förlängande potential och antikolinerga effekter.

[2] Försiktighet vid behandling hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, se Fass.se. Användning hos äldre rekommenderas inte. Kontraindicerat vid behandling med citalopram eller escitalopram.

Till äldre patienter kan korttidsbehandling med oxazepam vara ett alternativ. Behandling med oxazepam bör ske mycket restriktivt på grund av risk för beroende och missbruk. Behandlingstiden bör inte överstiga två veckor.

Oro och ångest är ofta en del av livet, och behöver inte vara tecken på ångestsyndrom (626). Om en person som lider av oro och ångest inte bedöms uppfylla kriterierna för ångestsyndrom bör en förnyad bedömning inom rimlig tid göras för att kunna besluta om vilka eventuella insatser som bör sättas in. Aktiv expektans med snar förnyad kontakt är alltså en värdefull insats för vuxna med oro och ångest. Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer kan MINI användas som komplement till den kliniska bedömningen vid diagnostik i primärvården till vuxna patienter med misstänkt ångestsyndrom, se Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom, Socialstyrelsen.se.

Råd om egenvård i form av fysisk aktivitet eller i form av självhjälpslitteratur rekommenderas, eftersom detta har visats minska risken för utveckling av ångestsyndrom. Även psykoedukation kan övervägas, liksom kontakt med kurator eller psykolog.

Ångest kan vara en reaktion på somatisk sjukdom, till exempel hjärtinfarktpatientens ångest inför försök att återuppta en normal livsföring (627), och kan också vara en del av den somatiska sjukdomsbilden. Exempel på den senare typen av sjukdom är tyreotoxikos, bronkialastma, hjärtsvikt och olika hjärnskadesyndrom (demens, resttillstånd efter blödning eller infarkt samt tillstånd efter skalltrauma och epilepsi). När ångest är en del av somatisk sjukdom ska givetvis grundsjukdomen i första hand behandlas.

I vissa fall behöver ångesten dessutom i det akuta skedet behandlas farmakologiskt, till exempel med ett sederande antihistamin. Hydroxizin (Atarax och generika) och prometazin (Lergigan och generika) är exempel på välbeprövade sådana.

Hydroxizin är ett piperazinderivat med antihistaminerg och antikolinerg effekt (628, 629). De sederande och antikolinerga egenskaperna gör medlet mindre lämpligt till äldre (630). Efter en säkerhetsutredning av hydroxizin gjorde också den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) säkerhetskommitté bedömningen att läkemedlet i sällsynta fall kan orsaka QT-förlängning och Torsade de Pointes (631-633). Hydroxizin är därför kontraindicerat hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet såsom känd hjärtkärlsjukdom, uttalad störning i elektrolytbalansen (hypokalemi, hypomagnesemi), hereditet för plötslig hjärtdöd, uttalad bradykardi, samtidig användning av läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet och/eller inducera Torsade de Pointes. Användning hos äldre avråds.

Prometazin är ett fentiazinderivat med antihistaminerg och antikolinerg effekt (634). Liksom för hydroxizin bör man vara försiktig vid behandling hos patienter med

riskfaktorer för QT-förlängning, eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet. Prometazin är dock inte kontraindicerat vid dessa tillstånd. Användning hos äldre rekommenderas inte (630).

Ett alternativ till äldre patienter vid orostillstånd som inte uppfyller kriterier för ett ångestsyndrom är korttidsbehandling med oxazepam, som har kort halveringstid (221).

Specifika ångestsyndrom

Vid samtliga ångestsyndrom förutom generaliserat ångestsyndrom (GAD) bör i första hand kognitiv beteendeterapi (KBT) erbjudas. Observera att inga läkemedel har dokumenterad effekt vid specifik fobi. Specifik fobi behandlas endast med KBT. KBT kan genomföras individuellt eller i grupp, eller via nätet. I det senare fallet anmäler sig patienten själv till KBT via nätet på 1177.se, gäller i dagsläget paniksyndrom, social fobi, tvångssyndrom och generaliserat ångestsyndrom. I anmälan får patienten fylla i bakgrundsinformation och skattningsskalor, och anmälan bedöms av en psykolog. Inför KBT via nätet får patienterna även genomgå ett bedömningssamtal för att avgöra om behandlingen är lämplig med hjälp av noggrann diagnostik av psykolog, antingen via video eller fysiskt besök.

Bensodiazepiner rekommenderas inte som monoterapi och bör enbart i undantagsfall övervägas som korttidsbehandling. Som vid behovs-behandling används företrädesvis hydroxizin (Atarax eller generika) eller prometazin (Lergigan eller generika), eller till äldre patienter korttidsbehandling med oxazepam, se Tillfällig behandling av orostillstånd.

Rekommenderad behandling vid olika ångestsyndrom

	Paniksyndrom	Social fobi	Tvångs-syndrom	GAD[1]	PTSD[2]	Specifik fobi
Första-handsval	KBT[3]	KBT[3]	KBT[3]	sertralin[4] escitalopram[5]	KBT[3]	KBT[3]
Andra-handsval	sertralin[4] paroxetin fluoxetin	sertralin[4] escitalopram[5]	sertralin[4] fluoxetin escitalopram[5]	venlafaxin duloxetin	sertralin[4] paroxetin fluoxetin	-
Tredje-handsval	klomipramin[6]	venlafaxin	klomipramin[6]	KBT[3]	venlafaxin	-

[1] Generaliserat ångestsyndrom
[2] Posttraumatiskt stressyndrom.
[3] Kognitiv beteendeterapi
[4] Sertralin har en gynnsam säkerhetsprofil både vid graviditet och amning och kan vara att föredra hos kvinnor som är gravida eller planerar att bli gravida, se nedan.
[5] För escitalopram är maximal dygnsdos till patienter > 65 år 10 mg på grund av risken för QT-förlängning. Omeprazol och esomeprazol som gastroprofylax vid behandling med escitalopram kan leda till en 50–100 % ökning av plasmakoncentrationen. Överväg dossänkning av escitalopram eller byte till annan protonpumpshämmare.

[6] Högre risk för biverkningar jämfört med SSRI/SNRI. Riskläkemedel hos äldre.

Samtliga läkemedel är föremål för generikabyte på apotek.

Äldre patienter

På grund av risken för gastrointestinal blödning av behandling med SSRI/SNRI bör profylaktisk behandling med protonpumpshämmare övervägas hos äldre som samtidigt behandlas med antiinflammatoriska medel, antikoagulantia, trombocythämmare, per oral kortisonterapi eller med anamnes på tidigare gastrointestinal blödning. Omeprazol eller esomeprazol som gastroprofylax vid behandling med citalopram/escitalopram kan leda till en 50–100 % ökning av plasmakoncentration. Övriga SSRI/SNRI kan kombineras med omeprazol/esomeprazol. Man kan också överväga byte av protonpumpshämmare till lansoprazol eller pantoprazol, som inte har uppvisat samma grad av farmakokinetisk interaktion.

För ytterligare råd kring behandling av äldre patienter, se Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Behandling med SSRI under graviditet

För en gravid kvinna som redan behandlas med ett SSRI bör man beakta att utsättande av en fungerande behandling kan leda till försämrat tillstånd för modern. Om behandling ska påbörjas rekommenderas citalopram eller sertralin, där störst erfarenhet finns. Vissa studier har påvisat en liten ökad risk för mindre allvarliga hjärtmissbildningar (cirka 1,5–2 % jämfört med normalförekomsten på cirka 1 %) vid exponering för paroxetin och fluoxetin. Sambandet är osäkert, men om möjligt bör paroxetin och fluoxetin undvikas under graviditet. En fungerande läkemedelsbehandling med SSRI ska inte sättas ut i slutet av graviditeten. Även om lägsta effektiva dos bör eftersträvas är det inte heller motiverat att regelmässigt sänka dosen av SSRI mot slutet av graviditeten. Om kvinnan under andra eller tredje trimestern uppvisar tilltagande symtom på depression kan det tvärtom finnas skäl för dosökning. Det nyfödda barnet ska övervakas avseende eventuella utsättningssymtom men dessa betraktas inte som medicinskt allvarliga. En ökad risk för persisterande pulmonell hypertension hos det nyfödda barnet har observerats vid exponering för SSRI under sista trimestern, men riskökningen är mycket liten (5/1 000 versus normalförekomsten på 1–2/1 000).

Behandling med SSRI vid amning

Alla SSRI utsöndras i bröstmjölk. Symtom som skrikighet, sömnproblem och oro har förekommit hos ammade barn vars mödrar har intagit SSRI, men risken för barnet anses vara liten. Data är otillräckliga för att tillåta slutsatser beträffande vilket SSRI som kan anses vara att föredra vid amning, och det finns därför inte belägg för att byta en pågående och fungerande behandling med ett SSRI till ett annat. Vid nyinsättning av SSRI väljs i första hand sertralin eller paroxetin, som båda tycks utsöndras i bröstmjölk i lägst grad. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Utsättningsreaktioner

Abrupt behandlingsavbrott med antidepressiva läkemedel efter någon månads kontinuerlig behandling kan ge upphov till så kallade utsättningsreaktioner. Detta kan bland annat yttra sig som yrsel, illamående, dimsyn, huvudvärk, parestesier, oro, irritabilitet och sömnrubbningar, vilket oftast försvinner efter 1–2 veckor men ibland kan kvarstå i månader. Utsättningsreaktioner kan också förekomma efter ett par missade doser eller om dosen sänks kraftigt. Om behandling med antidepressiva läkemedel ska sättas ut efter en behandlingsperiod av > 6 veckor bör detta göras gradvis under 4–8 veckor.

Levnadsvanor

Fysisk aktivitet kan användas som kompletterande behandling vid all form av ångest. Man kan förvänta en viss symtomreduktion både akut och på längre sikt. Personer med paniksyndrom bör rekommenderas aerob fysisk aktivitet för att minska ångest. Evidensen för muskelstärkande fysisk aktivitet är otillräcklig. Ett enstaka aerobt träningspass på hög intensitet minskar risken att utlösa panikattacker, liksom lindrar ångest och förbättrar känsla av energi vid generaliserad ångest bland unga vuxna. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges även hög prioritet för insatser riktade mot riskbruk av alkohol och ohälsosamma matvanor hos patienter med ångest, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp dessa frågor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid ångestsyndrom, se Fyss.se.

Paniksyndrom

Vid paniksyndrom bör i första hand kognitiv beteendeterapi erbjudas (626). Vid läkemedelsbehandling är SSRI förstahandsval (627). Sertralin, fluoxetin och paroxetin är likvärdiga förstahandsval ur effektsynpunkt (626, 635). Stödet för citalopram och escitalopram är sämre. Fluvoxamin är ej förmånsberättigat. Klomipramin är ett alternativ men har svårare biverkningar och är mer toxiskt (627, 635). TCA och SSRI anses normalt jämbördigt effektiva på gruppnivå (627). Bensodiazepinen alprazolam har en dokumenterad effekt men rekommenderas inte på grund av dess beroendeframkallande egenskaper. Efter sex månaders besvärsfrihet med pågående antidepressiv behandling kan man som regel försöka att långsamt minska dosen för att undvika utsättningsproblem och/eller återfall. Vid eventuell försämring höjer man dosen till föregående nivå. Läkemedelsbehandlingen kan bli flerårig.

Social fobi

Vid social fobi bör i första hand kognitiv beteendeterapi erbjudas (626). Det finns starkt stöd för att behandling med sertralin, paroxetin, fluvoxamin, venlafaxin och escitalopram har effekt vid social fobi (626, 627, 635, 636). Eftersom escitalopram är den aktiva enantiomeren av citalopram bör även citalopram ha samma effekt. Vid läkemedelsbehandling är SSRI förstahandsval (627). Fluvoxamin är ej förmånsberättigat. SNRI är ett alternativ men har fler biverkningar. Även klomipramin är ett alternativ men har svårare biverkningar än SSRI/SNRI (627).

Under 2011 framkom uppgifter om att escitalopram, liksom citalopram, har potential att dosberoende förlänga QT-intervallet med påföljande risk för ventrikulära arytmier (548, 549). Den maximala dygnsdosen för citalopram hos yngre individer sänktes därför till 40 mg och hos äldre till 20 mg. Den maximala dygnsdosen av escitalopram hos äldre individer sänktes till 10 mg.

Efter tolv månaders besvärsfrihet med pågående antidepressiv behandling kan man som regel försöka att långsamt minska dosen för att undvika utsättningsproblem och/eller återfall (627). Vid eventuell försämring höjer man dosen till föregående nivå. Läkemedelsbehandlingen kan bli flerårig.

Specifika fobier

Inga läkemedel har dokumenterad effekt vid specifika fobier (626, 627, 635). Vid specifika fobier rekommenderas kognitiv beteendeterapi där inslaget av exponering för den situation som utlöser ångestsymtomen är avgörande.

Tvångssyndrom

Vid tvångssyndrom bör i första hand kognitiv beteendeterapi erbjudas (626). Vid läkemedelsbehandling är SSRI förstahandsval (627), där högre doser än vid behandling av andra ångestsyndrom vanligen behövs. Det finns starkt stöd för effekt av sertralin, paroxetin, fluvoxamin och fluoxetin, och måttligt stöd för citalopram (635). Även escitalopram har god effekt (626). Läkemedelsverket och Socialstyrelsen gör dock ingen skillnad på olika SSRI (626, 627). Fluvoxamin är inte förmåns-berättigat. Klomipramin är ett alternativ men har svårare biverkningar och är mer toxiskt (627, 635). Farmakologisk behandlingstid bör ej understiga ett år (627). Utsättningen av läkemedlet bör ske gradvis under flera månader. I flertalet fall är långtidsbehandling indicerad. Lindriga och medelsvåra tillstånd kan vanligen behandlas inom primärvården, medan svåra fall bör remitteras till psykiater.

Generaliserat ångestsyndrom

Det finns starkt stöd för att behandling med paroxetin, sertralin, escitalopram och de två SNRI venlafaxin och duloxetin har effekt vid generaliserat ångestsyndrom (626, 627, 635, 636). Eftersom escitalopram är den aktiva enantiomeren av citalopram bör även citalopram ha samma effekt. SSRI är förstahandsval. SNRI är ett alternativ men har fler biverkningar. Duloxetin och venlafaxin är båda tillgängliga som generika med

likvärdigt pris. Under 2011 framkom uppgifter om att escitalopram, liksom citalopram, har potential att dosberoende förlänga QT-intervallet med påföljande risk för ventrikulära arytmier (548, 549). Den maximala dygnsdosen för citalopram hos yngre individer sänktes därför till 40 mg och hos äldre till 20 mg. Den maximala dygnsdosen av escitalopram hos äldre individer sänktes till 10 mg. Behandling med KBT är ett alternativ med lägre prioritet än SSRI/SNRI (626, 627).

Bensodiazepinerna alprazolam, lorazepam och diazepam har dokumenterad effekt men rekommenderas inte på grund av sin beroendeframkallande och kognitivt nedsättande effekt samt ökad fallrisk (627). Dokumentationen av buspiron är svag varför läkemedlet inte kan rekommenderas. Pregabalin har dokumenterad effekt men har ogynnsam biverkningsprofil och risk för beroendeutveckling.

Posttraumatiskt stressyndrom

Vid posttraumatiskt stressyndrom bör i första hand kognitiv beteendeterapi erbjudas (626). Det finns starkt stöd för effekt av fluoxetin, sertralin och paroxetin (635), som är likvärdiga förstahandsval ur effektsynpunkt. Venlafaxin är ett alternativ (626) men har fler biverkningar. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) är också ett alternativ, men med lägre prioritet.

SSRI/SNRI och risken för blödningar

Blödningar är en gemensam biverkning av alla SSRI/SNRI (637-639). Eckymoser, epistaxis, vaginala blödningar och blödningar från hemorrojder samt gastrointestinala blödningar är de vanligaste typerna. Den sistnämna typen är bäst studerad och har varit föremål för många epidemiologiska studier där man har noterat en ökad risk, vilken ökar ytterligare vid kombination med NSAID – number needed to harm har uppskattats till 411 per år för SSRI och 106 vid kombination med NSAID. Det saknas tillförlitliga epidemiologiska data beträffande incidensen av andra typer av blödningar. Profylaktisk behandling med protonpumpshämmare bör övervägas särskilt hos äldre som samtidigt behandlas med antiinflammatoriska medel, antikoagulantia, trombocythämmare, per oral kortisonterapi eller med anamnes på tidigare gastrointestinal blödning. Det bör dock noteras att förskrivning av omeprazol och esomeprazol som gastroprofylax vid behandling med citalopram/escitalopram kan leda till en 50–100 % ökning av plasmakoncentration av citalopram/escitalopram och därmed ökad risk för förlängning av QTc-intervallet och blödningar, på grund av farmakokinetisk interaktion (639). Sertralin påverkas mindre av samtidig behandling med omeprazol och esomeprazol, cirka 30 % ökning av plasmakoncentration (639, 640). Omeprazol och esomeprazol kan kombineras med andra SSRI/SNRI än citalopram/escitalopram. Man kan också överväga byte av protonpumpshämmare till lansoprazol eller pantoprazol, som inte har uppvisat samma grad av farmakokinetisk interaktion (641-650). Antidepressiva läkemedel med ringa eller ingen serotonin-återupptagshämmande effekt, såsom reboxetin, bupropion, agomelatin, moklobemid och mirtazapin är att föredra vid förekomst av blödningsbiverkningar.

Behandling med SSRI under graviditet

Det finns relativt stor erfarenhet av användning av SSRI under graviditet och riskerna tycks vara små. Vissa studier har påvisat en liten ökad risk för mindre allvarliga hjärtmissbildningar, cirka 1,5–2 % jämfört med normalförekomsten på cirka 1 %, vid exponering för paroxetin och fluoxetin. Sambandet är osäkert, men om möjligt bör paroxetin och fluoxetin undvikas under graviditet (641, 646, 651). Beträffande övriga SSRI är data motsägelsefulla beträffande risken för hjärtmissbildningar, men ingen ökad risk har med säkerhet kunnat påvisas (641, 646, 651). I övrigt är ingen ökad risk för missbildningar visad (641, 652-669). Bland de olika SSRI finns störst erfarenhet av citalopram och sertralin.

För en gravid kvinna som redan står på SSRI bör man beakta att utsättande av en fungerande behandling kan leda till försämrat tillstånd för modern (476, 670). En omsorgsfull risk-nytta-bedömning bör göras i det individuella fallet inför ställnings-tagande till både utsättande av pågående behandling liksom beslut att påbörja ny läkemedelsbehandling. Även om lägsta effektiva dos bör eftersträvas är det inte motiverat att regelmässigt sänka dosen av SSRI mot slutet av graviditeten. Om kvinnan under andra eller tredje trimestern uppvisar tilltagande symtom på depression kan det tvärtom finnas skäl för dosökning.

Bland nyfödda som exponerats för SSRI-preparat under tredje trimestern finns utsättningssymtom beskrivna (668, 671-674). Vad gäller effekter på utvecklingen efter födseln är undersökningar med långtidsuppföljning ännu ofullständiga. Epidemiologiska studier tyder på att användning av SSRI under graviditet kan öka risken för persisterande pulmonell hypertension hos det nyfödda barnet, men risken är liten, cirka 5/1 000 versus 1–2/1 000 hos icke-exponerade (668, 671-674).

Behandling med SSRI, SNRI och mirtazapin vid amning

Alla SSRI utsöndras i bröstmjölk, men vissa skillnader tycks föreligga; fluoxetin/citalopram utsöndras mer än paroxetin/sertralin (657, 675-701). Symtom som skrikighet, sömnproblem och oro har förekommit hos ammade barn vars mödrar har intagit SSRI, men risken för barnet anses vara liten. Data är otillräckliga för att tillåta slutsatser beträffande vilket SSRI som kan anses vara att föredra vid amning, och det finns därför inte belägg för att byta en pågående och fungerande behandling med ett SSRI till ett annat. Vid nyinsättning kan man dock välja ett preparat som rapporterats passera över i bröstmjölk i låg grad, till exempel sertralin och paroxetin. Läkemedelsverket bedömer att SSRI-behandling är kompatibel med amning (627). Mirtazapin passerar över i bröstmjölk men risken för ett friskt fullgånget barn bedöms vara låg (477). Venlafaxin passerar över till bröstmjölk i hög grad, och höga koncentrationer av venlafaxins aktiva metabolit har uppmätts hos några ammade barn. Duloxetin tycks passera över i bröstmjölk i låg grad, men data är otillräckliga för att bedöma eventuell risk.

Levnadsvanor vid ångest

Fysisk aktivitet kan användas som kompletterande behandling vid all form av ångest (702). Man kan förvänta en viss symtomreduktion både akut och på längre sikt. Personer med paniksyndrom bör rekommenderas aerob fysisk aktivitet för att minska ångest. Ett enstaka aerobt träningspass på hög intensitet minskar risken att utlösa panikattacker, liksom lindrar ångest och förbättrar känsla av energi vid generaliserad ångest bland unga vuxna. De studier som har genomförts är huvudsakligen av aerob träning. Evidensen för muskelstärkande fysisk aktivitet är otillräcklig. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges även hög prioritet för insatser riktade mot riskbruk av alkohol och ohälsosamma matvanor hos patienter med ångest, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp dessa frågor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Behandling med bensodiazepiner

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer rekommenderas inte behandling med bensodiazepiner vid ångestsyndrom (626), se Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom, Socialstyrelsen.se.

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation anges att bensodiazepiner bara i undantagsfall kan övervägas som korttidsbehandling (626, 627), se Läkemedel vid depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se

Antikolinerga biverkningar

Läkemedel med antikolinerg effekt är vanliga vid behandling av ångest och depression, och detta kan medföra särskilda problem hos äldre patienter (550, 703). Sådana biverkningar inbegriper exempelvis fallrisk, konfusion, muntorrhet, obstipation och urinretention. Den kumulativa effekten av flera samtidiga läkemedelsbehandlingar med antikolinerg effekt brukar benämnas den antikolinerga bördan, och flera studier har visat att denna korrelerar med biverkningar i form av bland annat kognitiv påverkan och även risk för sjukhusvård och mortalitet. Flera olika skattningsskalor för att bedöma den antikolinerga bördan av läkemedelsbehandling har utvecklats. De bäst validerade skalorna är Anticholinergic cognitive burden scale (704), Anticholinergic risk scale (705) och Anticholinergic drug scale (706), men även enklare stöd är tillgängliga såsom en översikt av Socialstyrelsen, se Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre, Socialstyrelsen.se (pdf).

Sömnstörning

Före förskrivning av sömnmedel är det viktigt att överväga andra tänkbara somatiska och psykiatriska differentialdiagnoser eller läkemedelsbiverkning som orsak till sömnbesvären liksom möjligheterna till icke-farmakologiska interventioner, som sömnhygieniska åtgärder. Sjukvårdsregion Mellansveriges broschyr Sov gott kan användas vid enklare besvär, se Sov gott, Region Uppsala.se (pdf).

Vid långvarig sömnstörning rekommenderas beteendeinterventioner i första hand. Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en strukturerad beteendeintervention för insomni. KBT kan genomföras som behandling via nätet, som gruppbehandling eller som individuell behandling. Förskrivning av sömnmedel kan ske om ovanstående inte haft effekt eller om beteendeinterventioner inte är tillämpliga. Farmakologisk behandling bör vara kortvarig.

Förstahandsval

Behandling
KBT via nätet
KBT individuellt eller i grupp

Alternativen ovan är likvärdiga. Patienten anmäler sig själv till KBT via nätet på 1177.se. I anmälan får patienten fylla i bakgrundsinformation och skattningsskalor. Anmälan bedöms sedan av en psykolog som beslutar om behandlingen kan påbörjas.

Andrahandsval

Substans	Varning	Produktnamn
propiomazin		Propavan[1]
zopiklon	-	generika

[1] Normalt sett förstahandsalternativ på grund av risk för beroendeutveckling och missbruk av zopiklon. Propiomazin är dock olämpligt hos äldre. Kan ge dagtrötthet och framkalla antikolinerga effekter samt extrapyramidala symtom och restless legs.

För råd kring behandling av äldre patienter, se Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

Levnadsvanor

Rökstopp, minskat alkoholintag vid riskbruk, regelbunden aerob fysisk aktivitet med avslut 1–2 timmar före sänggående, att undvika kaffe/te på kvällen, samt att undvika intag av stora måltider eller att vara hungrig strax före sänggående är alla delar av sömnhygieniska åtgärder som är viktiga vid insomni. Man bör därför ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Bensodiazepinliknande läkemedel och propiomazin

Som farmakologisk behandling av sömnstörning rekommenderas zopiklon och propiomazin (Propavan). Risken för beroende med zopiklon och zolpidem förefaller vara sammantaget mindre än för andra sömnmedel som verkar på GABA-systemet såsom bensodiazepinerna (707). Det finns dock en klinisk erfarenhet av ökad missbruksrisk för zolpidem jämfört med zopiklon och visserligen relativt ovanliga men besvärande biverkningar delvis relaterade till snabbt tillslag (sömngång, minnesstörningar, psykossymtom etcetera). Vissa patienter upplever en besk smak av zopiklon, som uppkommer av en metabolit som snabbt utsöndras i saliven (708). Propiomazin kan användas vid risk för beroende eller missbruk och är därför normalt förstahandsval. Dokumentationen för detta äldre preparat är dock svag, och risk för motoriska biverkningar och dagen-efter-effekter finns. Den antikolinerga effekten gör läkemedlet olämpligt hos äldre.

Kognitiv beteendeterapi måste övervägas som ett alternativ vid långvariga sömnproblem. Kognitiv beteendeterapi är välstuderat och har starkt stöd vid kronisk insomni hos vuxna (709).

Daridorexant

Daridorexant är en specifik och potent blockerare av orexinreceptorer. Orexin är neuropeptider som främjar vakenhet. Quviviq (daridorexant) är godkänt som behandling för vuxna med insomni sedan minst tre månader där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid. Quviviq omfattas för närvarande inte av läkemedelsförmånen och fri prissättning gäller.

Kliniska data är tillgängliga för upp till 12 månaders kontinuerlig behandling. Effekten av daridorexant på insomni är liten men tydlig och signifikant jämfört med placebo. Efter tre månaders behandling hade tiden till insomnande i snitt minskat med 12 minuter och vaken tid efter insomning hade i snitt minskat med 18 minuter. Säkerhetsprofilen är gynnsam. De vanligaste biverkningarna är huvudvärk och sömnighet. Biverkningsprofilen var liknande hos äldre som hos yngre deltagare.[1] Inga tecken på missbruksrisk eller abstinenssymtom efter utsättning av läkemedlet har noterats.[1] Den kliniska erfarenheten är dock än så länge begränsad i denna fråga. Ingen så kallad rebound-effekt efter utsättning av daridorexant har noterats.[1] Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Lämpligheten med fortsatt behandling ska utvärderas inom tre månader och regelbundet därefter. Daridorexant har inte

undersökts hos barn eller gravida kvinnor. Data är begränsade för patienter över 75 år.

Quviviq kan vara ett alternativ om propiomazin och zopiklon bedöms olämpligt, eller om längre tids behandling är nödvändig. Behandling bedöms kunna initieras inom primärvården.

Quviviq ska administreras med försiktighet till patienter med psykiatrisk samsjuklighet, eftersom data avseende effekt och säkerhet i denna population är begränsade. Patienter med akuta eller instabila psykiatriska tillstånd har inte undersökts varför det råder osäkerhet kring effekt i denna patientgrupp.

För mer information, se Läkemedel - Quviviq, daridorexant - Plats i terapin (regionuppsala.se).

Melatonin

Melatonin depottabletter (Circadin och generika) är godkänt för behandling i upp till 13 veckor av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre (710). Medlet ingår ej i läkemedelsförmånen. Effekten i studier bedöms som modest men med en gynnsam säkerhetsprofil (711). Direkta jämförelser med andra sömnmedel saknas. Preparatet kan vara värt att pröva när annat inte fungerat eller bedömts olämpligt.

Flera produkter med melatonin i snabb frisättning är också tillgängliga, men subvention antingen saknas eller är begränsad till barn och ungdomar 6 till och med 17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Metaanalyser avseende melatonin med snabb frisättning vid insomni ger ingen enhetlig bild avseende effekt (709). I vissa metaanalyser ses en förkortad sömnlatens och positiv påverkan på sömnkvalitet, men effekten är liten. I andra metaanalyser har ingen signifikant effekt kunnat påvisas. Biverkningsprofilen är bristfälligt undersökt, men förefaller gynnsam.

Levnadsvanor vid insomni

Rökstopp, minskat alkoholintag vid riskbruk, regelbunden aerob fysisk aktivitet med avslut 1–2 timmar före sänggående, att undvika kaffe/te på kvällen, samt att undvika intag av stora måltider eller att vara hungrig strax före sänggående är alla delar av sömnhygieniska åtgärder som är viktiga vid insomni (709, 712). Muskelstärkande fysisk aktivitet har otillräcklig evidens (713). Man bör ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Depression

Rekommendationerna bygger på:

Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom, Socialstyrelsen.se.

Läkemedel vid depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Depression och ångestsyndrom, Nationella vård- och insatsprogram.se.

Allmänna rekommendationer

Rekommendationer:

- Innan förskrivning rekommenderas screening för eventuell bipolaritet samt somatisk undersökning.
- Tidig uppföljning av behandling är särskilt viktigt hos unga vuxna < 25 år på grund av ökad risk för suicidalitet initialt.
- För att utvärdera allvarlighetsgraden av de depressiva symtomen samt utvärdera behandlingssvar rekommenderas att patienterna följs med skattningsformulär, till exempel PHQ-9, Viss.nu (pdf).
- Vid lindrig depression kan man avvakta behandling men boka ett återbesök inom 1–2 veckor.
- Bestämning av läkemedelskoncentrationen i plasma och testning av genvarianter för läkemedelsnedbrytande leverenzymer kan vara av värde vid terapisvikt eller vid problem med biverkningar.

Initial behandling

Lindrig–medelsvår depression

Förstahandsval

Behandling
Kognitiv beteendeterapi (KBT) i grupp eller individuellt
KBT via nätet

Alternativen ovan är likvärdiga. Patienten anmäler sig själv till KBT via nätet på 1177.se. I anmälan får patienten fylla i bakgrundsinformation och skattningsskalor, och anmälan bedöms sedan av en psykolog. Inför KBT via nätet för depression får patienterna även genomgå ett bedömningssamtal för att avgöra om behandlingen är lämplig med hjälp av noggrann diagnostik av psykolog, antingen via video eller fysiskt besök.

Om sex sessioner av KBT är otillräckligt bör man överväga komplettering med SSRI. Detta bör göras i samråd mellan KBT-behandlare och förskrivande läkare.

Andrahandsval

Behandling
Läkemedelsbehandling

Ett SSRI är normalt förstahandsval vid läkemedelsbehandling. Bland olika SSRI rekommenderas generiskt sertralin eller citalopram/escitalopram[1]. Fluoxetin och paroxetin är möjliga alternativ men har högre risk för interaktioner med andra läkemedel. Risken för utsättningssymtom är störst för paroxetin. Sertralin har en gynnsam säkerhetsprofil både vid graviditet och amning och kan vara att föredra hos kvinnor som är gravida eller planerar att bli gravida. Behandling kan gärna ges i kombination med KBT. Effekten ses ofta efter ca 2–4 veckor men kan dröja upp till 3 månader. Biverkningar är vanliga under 1–2 veckor vid start eller justering av behandlingen, en gradvis insättning på 3–5 dagar kan lindra dem. Om behandlingen inte ger effekt bör man i första hand pröva ett annat SSRI.

Om SSRI inte ger effekt kan man pröva ett läkemedel ur annan läkemedelsklass, till exempel SNRI (venlafaxin/duloxetin), buproprion eller mirtazapin. För patienter som får oacceptabla biverkningar av SSRI och/eller SNRI kan mirtazapin, bupropion, vortioxetin och agomelatin som har annorlunda biverkningsprofiler vara alternativ.

Korttidsbehandling med hydroxizin[2]/prometazin[3] eller i andra hand oxazepam kan användas vid behov vid ångestförstärkning under den period då behandling med antidepressivt läkemedel inleds. Hydroxizin/prometazin bör dock inte användas hos äldre.

Svår depression

Vid svår depression rekommenderas i första hand behandling med läkemedel. I öppenvård är SSRI eller SNRI de typer som främst är aktuella. Även tricykliska antidepressiva (TCA, exempelvis klomipramin) kan övervägas, men är förknippad med hög risk för toxicitet vid överdosering och bör insättas i samråd med psykiater.

[1] Maximal dygnsdos av citalopram hos yngre individer är 40 mg och hos patienter > 65 år 20 mg på grund av risken för QT-förlängning. För escitalopram är maximal dygnsdos till patienter > 65 år 10 mg på grund av risken för QT-förlängning. Omeprazol eller esomeprazol som gastroprofylax kan leda till en 50–100 % ökning av plasmakoncentrationen av citalopram/escitalopram. Överväg dossänkning av citalopram/escitalopram eller byte till annan protonpumpshämmare.

[2] Samtidig behandling med hydroxizin och andra läkemedel som kan förlänga QT-tiden, till exempel citalopram/escitalopram, är kontraindicerad. Användning hos äldre rekommenderas inte, både på grund av QT-förlängande potential och antikolinerga effekter.

[3] Försiktighet vid behandling hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, se Fass.se. Användning hos äldre rekommenderas inte. Kontraindicerat vid behandling med citalopram/escitalopram.

Underhållsbehandling

Efter uppnådd symtomfrihet vid behandling med antidepressivt läkemedel bör fortsatt behandling ges under 6–12 månader för att minska risken för återfall. Om depressiva symtom återkommer efter utsättning återinsätts behandlingen i

ytterligare 6–12 månader, varpå ett nytt utsättningsförsök görs. Vid återkommande symtom efter behandling med KBT kan man erbjuda så kallade boostersessioner.

Behandling av recidiv

Vid recidiverande depression återinsätts så snart som möjligt den behandling som patienten tidigare svarat bra på.

Äldre patienter

Ålder i sig är ingen kontraindikation för någon depressionsbehandlingsstrategi. Eftersom det vetenskapliga underlaget för behandling av depression hos äldre är bristfälligt rekommenderas samma behandlingsstrategier som för övriga vuxna, med hänsyn tagen till samsjuklighet, njurfunktion och övriga läkemedels-behandlingar. Detta inkluderar KBT. Vid läkemedelsbehandling är läkemedel med kort halveringstid att föredra för att undvika ackumulering, liksom läkemedel med så låg interaktionspotential som möjligt. Bland olika SSRI kan sertralin här vara att föredra. Mirtazapin, ensamt eller som tillägg, är ett alternativ vid samtidig nattlig ångest/oro/sömnstörningar. Mirtazapin har även en aptitstimulerande effekt vilket kan vara positivt vid aptitproblem. Startdos 7,5 mg/dygn i några dagar, därefter dosökning till 15 mg/dygn. Maxdos 45 mg/dygn. Vid eGFR < 30 mL/min överväg dossänkning. Läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre, Region Uppsala.se.

På grund av risken för gastrointestinal blödning av behandling med SSRI eller SNRI bör profylaktisk behandling med protonpumpshämmare övervägas hos äldre som samtidigt behandlas med antiinflammatoriska medel, antikoagulantia, trombocythämmare, per oral kortisonterapi eller med anamnes på tidigare gastrointestinal blödning. Läs mer i Specifika ångestsyndrom.

Behandling med SSRI under graviditet

Se Specifika ångestsyndrom.

Behandling med SSRI vid amning

Se Specifika ångestsyndrom.

Utsättningsreaktioner

Se Specifika ångestsyndrom.

Levnadsvanor

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med depression, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor.

Fysisk aktivitet kan förebygga depression, minska depressiva symtom och förbättra livskvalitet. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid depression, se Fyss.se.

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer bör vid **lindrig–medelsvår depression** kognitiv beteendeterapi (KBT) erbjudas i första hand (prioritet 2) (626), men även interpersonell terapi (ITP) eller behandling med antidepressivt läkemedel kan erbjudas (prioritet 3), se Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom, Socialstyrelsen.se.

Läkemedelsverket likställer de tre olika behandlingarna, och rekommenderar vid läkemedelsbehandling i första hand ett SSRI (627). Tillgången till ITP inom Region Uppsala är mycket begränsad.

Innan förskrivning av antidepressiva bör en bedömning göras om tidigare maniska eller hypomana episoder har förekommit för att utesluta bipolaritet. Antidepressiva läkemedel ska i så fall inte förskrivas utan samtidig behandling med humörstabiliserade läkemedel, vilket ska hanteras av specialist i psykiatri. En somatisk undersökning bör också göras innan insättning av antidepressiva läkemedel för att utesluta andra orsaker. På gruppnivå finns inga säkerställda kliniskt relevanta skillnader i effekt mellan olika antidepressiva medel vid behandling av lindriga och måttliga depressioner (627, 714). På individnivå förekommer dock att patienter som ej svarar på ett preparat svarar på andra preparat såväl inom som utom samma klass av substans. Tidig uppföljning av behandling är särskilt viktigt hos unga vuxna < 25 år på grund av ökad risk för suicidalitet initialt (626).

För att utvärdera allvarlighetsgraden av de depressiva symtomen samt utvärdera behandlingssvar rekommenderas att patienterna följs med skattningsformulär, till exempel PHQ-9. PHQ-9 kan användas för att utvärdera behandling enligt nedan:

- Minskning med 5 poäng eller mera = god respons, fortsatt behandling
- Minskning med 2–4 poäng = acceptabel respons, exspektans eller eventuell dosökning.
- Minskning med mindre än 1 poäng eller ökning = dålig respons, omvärdera diagnos eller behandling.

Bland de olika SSRI rekommenderas inte fluvoxamin då detta läkemedel inte är förmånsberättigat. Citalopram, liksom escitalopram, har potential att dosberoende

förlänga QT-intervallet med påföljande risk för ventrikulära arytmier (548, 549). Den maximala dygnsdosen för citalopram hos yngre individer är 40 mg och hos äldre 20 mg, och den maximala dygnsdosen av escitalopram hos äldre individer är 10 mg.

Om behandling med KBT i cirka 6 veckor är otillräcklig bör man överväga komplettering med antidepressivt läkemedel (627). Om behandling med antidepressivt läkemedel inte har medfört förbättring efter 3–4 veckor bör man överväga dosökning till högsta rekommenderade dos. Om trots detta ingen förbättring ses efter ytterligare 3–4 veckor bör diagnosen omprövas. Om doshöjning är otillräcklig kan byte av läkemedel övervägas. Man kan då antingen byta till ett annat SSRI eller till ett läkemedel med annan/bredare verkningsmekanism, exempelvis ett SNRI (venlafaxin/duloxetin), bupropion eller mirtazapin. Den senare strategin kan vara lämpligare i svårare fall.

För patienter som får oacceptabla biverkningar av SSRI kan mirtazapin, bupropion, vortioxetin och agomelatin med sina annorlunda biverkningsprofiler vara alternativa val (627). Leverfunktionsprover ska följas vid behandling med agomelatin, se Fass.

Individualisering av läkemedelsval kan också ske utifrån depressionens karaktär och vilka biverkningar patienten kan förväntas vara mer eller mindre känslig för (627). Exempel på detta är att en patient med agitation och sömnbesvär kan behandlas med ett läkemedel som ger viss sedering, medan samma läkemedel bör undvikas om patienten på grund av sin yrkesverksamhet inte tolererar sedering.

Vid **svår depression** rekommenderas i första hand behandling med läkemedel (627). I öppenvård är SSRI eller SNRI de typer som främst är aktuella, men även tricykliska antidepressiva (TCA) kan övervägas i samråd med psykiater.

Behandling av depression hos äldre

Ålder i sig är ingen kontraindikation för någon depressionsbehandlingsstrategi (627). Eftersom det vetenskapliga underlaget för behandling av depression hos äldre är bristfälligt rekommenderas samma behandlingsstrategier som för övriga vuxna, med hänsyn tagen till samsjuklighet, njurfunktion och övriga läkemedelsbehandlingar. Läkemedel med kort halveringstid är att föredra för att undvika ackumulering, liksom läkemedel med så låg interaktionspotential som möjligt. Bland olika SSRI kan sertralin här vara att föredra. Mirtazapin, ensamt eller som tillägg, är ett alternativ vid samtidig nattlig ångest/oro/sömnstörningar (221). Mirtazapin har även en aptitstimulerande effekt vilket kan vara positivt vid aptitproblem.

SSRI och risken för blödningar

Blödningar är en gemensam biverkan av alla SSRI/SNRI (715-731), se SSRI och risken för blödningar.

Profylaktisk behandling med protonpumpshämmare bör övervägas särskilt hos äldre som samtidigt behandlas med antiinflammatoriska medel, antikoagulantia, trombocythämmare, per oral kortisonterapi eller med anamnes på tidigare gastrointestinal blödning. Det bör dock noteras att förskrivning av omeprazol och

esomeprazol som gastroprofylax vid behandling med citalopram/escitalopram kan leda till en 50–100 % ökning av plasmakoncentrationen av citalopram/escitalopram och därmed ökad risk för förlängning av QTc-intervallet och blödningar, på grund av farmakokinetisk interaktion (637-639). Sertralin påverkas mindre av samtidig behandling med omeprazol och esomeprazol, cirka 30 % ökning av plasmakoncentration (639). Omeprazol och esomeprazol kan kombineras med andra SSRI/SNRI än citalopram/escitalopram. Man kan också överväga byte av protonpumpshämmare till lansoprazol eller pantoprazol, som inte har uppvisat samma grad av farmakokinetisk interaktion (639, 640).

Behandling med SSRI under graviditet och amning

För diskussion om behandling med SSRI vid graviditet och amning, se Behandling med SSRI under graviditet och Behandling med SSRI, SNRI och mirtazapin vid amning.

Preparatöversikt

Gemensamt för antidepressiva läkemedel är att de stimulerar neurotransmissionen genom att på olika sätt öka effekten av monoamina signalsubstanser i centrala nervsystemet. Nedan följer en kort beskrivning av de olika typer som finns på den svenska marknaden (732, 733):

- **SSRI** (selective serotonin reuptake inhibitors) är en grupp av antidepressiva läkemedel som hämmar återupptaget av serotonin. De är idag de mest använda antidepressiva läkemedlen vid både depression och ångest och har en biverkningsprofil som brukar accepteras väl samt låg toxicitet vid överdos. Sexuella biverkningar förekommer hos i genomsnitt 50–80% av patienter som behandlas med SSRI (734), med högst förekomst för paroxetin (735). Byte till alternativa antidepressiva läkemedel med mindre eller föga serotoninaktivitet kan hos dessa patienter vara aktuell (734, 735). Sådana läkemedel inkluderar bupropion, mirtazapin, agomelatin, vortioxetin och moklobemid, vilka har förknippats med lägre risk för sexuella biverkningar.
- **SNRI** (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors) hämmar återupptaget av både serotonin och noradrenalin och är ett vanligt andrahandsval. Den noradrenerga effekten kan medföra en viss påverkan på puls och blodtryck.
- På marknaden finns även **bupropion**, som hämmar återupptaget av noradrenalin och dopamin. Detta läkemedel används även för rökavvänjning. Till biverkningsprofilen hör en ökad risk för kramper hos patienter med riskfaktorer.
- Det finns även ett läkemedel på den svenska marknaden, **reboxetin**, som i huvudsak hämmar återupptaget av noradrenalin.
- **Tricykliska antidpressiva** (TCA) är en äldre grupp som också hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin, men har även antikolinerga och antihistaminerga egenskaper som gör att risken för biverkningar är mer uttalad och toxiciteten vid övderdos är allvarligare.

- Bland övriga antidepressiva läkemedel finns **monoaminoxidashämmare** (MAO-hämmare), som hämmar nedbrytningen av serotonin, dopamin och noradrenalin. Det tetracykliska läkemedlet **mirtazapin** stimulerar serotonerg och noradrenerg neurotransmission och har även antihistaminerga egenskaper. Vanliga biverkningar är viktuppgång och sedering, vilket även kan utnyttjas terapeutiskt vid dålig aptit eller sömnsvårigheter. **Mianserin** är en förgångare till mirtazapin med liknande verkningsmekanism, men är förknippad med en viss risk för agranulocytos. **Agomelatin** är en melatonerg agonist med viss stimulerande aktivitet på dopaminerga och noradrenerga system. **Vortioxetin** är en hämmare av serotoninåterupptaget med verkan främst på serotoninsystemet, men troligen bidrar även bland annat noradrenerga och dopaminerga egenskaper.

Vortioxetin

Vortioxetin (Brintellix) tillhör en ny klass av antidepressiva läkemedel och är godkänd för behandling av egentlig depression hos vuxna (736). Vortioxetin är en 5-HT_3, 5-HT_7, och 5-HT_{1D} receptorantagonist, en 5-HT_{1B} partiell receptoragonist, en 5-HT_{1A} receptoragonist, samt hämmare av 5-HT-transportören. Verkningsmekanismen är dock inte helt klarlagd. Påverkan ses främst på det serotonerga systemet, men troligen är även de noradrenerga-, dopaminerga-, histaminerga-, acetylkolinerga-, GABAminerga- och glutaminerga systemen involverade. Effekten av vortioxetin vid egentlig depression tycks vara jämförbar med duloxetin och venlafaxin, och något bättre än agomelatin (Valdoxan). Det saknas större, direkta jämförande randomiserade, dubbelblinda prövningar mot SSRI som undersökt effekten vid depression, men en mindre studie såg ingen skillnad i effekt mellan vortioxetin och sertralin (737). Säkerhetsprofilen för vortioxetin förefaller vara väsentligen jämförbar med SSRI, men till följd av den än så länge begränsade erfarenheten bör vortioxetin inte användas som förstahandsval vid behandling av depression. Priset är dessutom betydligt högre.

Agomelatin

Agomelatin (Valdoxan och generika) är en melatonerg agonist (MT_1- och MT_2-receptorer) och 5-HT_{2C}-antagonist som i studier har uppvisat jämförbar effekt med övriga antidepressiva läkemedel, men med en annan biverkningsprofil (738). Agomelatin kan vara ett alternativ för vissa patienter, men kunskapen om dess säkerhetsprofil är begränsad jämfört med SSRI/SNRI. Förhöjda levervärden var vanligt förekommande i kliniska studier, och leverfunktionen måste följas under behandlingen. På grund av detta bör inte agomelatin användas som förstahandsval vid behandling av depression. Priset är dessutom högre.

Plasmakoncentrationsbestämning och genetisk variation i läkemedelsmetabolism

Bestämning av läkemedelskoncentrationen i plasma och testning av genvarianter för läkemedelsnedbrytande leverenzymer kan vara av värde vid terapisvikt eller vid

problem med biverkningar (627). Första steget är vanligen en plasmakoncentrations-bestämning av det aktuella läkemedlet. Vid oväntad hög eller låg koncentration ska felaktigheter i dosering eller följsamhet till ordinationen efterfrågas. En annan anledning till avvikande plasmakoncentration kan vara genetiskt betingade variationer i läkemedelsmetabolismen. Ytterligare en orsak kan vara farmakokinetisk interaktion med ett annat läkemedel eller med hälsokostprodukter. Vid fynd av avvikande plasmakoncentration är det ofta värdefullt att konsultera enhet för klinisk farmakologi. Visar det sig att den uppmätta koncentrationen är låg trots god följsamhet och höga eller till och med maximala doser finns det utrymme för dosökning. Om läkemedelsdoseringen styrs utifrån plasmakoncentrationen är risken för överdosering liten. Det är dock viktigt att informera patient och ansvarig vårdpersonal om dosen överskrider den enligt produktinformationen högsta rekommenderade. Även på receptet ska anges om dosen är högre än vad som anges som högsta rekommenderade dos i produktinformationen.

Antidepressiva läkemedel elimineras huvudsakligen genom metabolism i levern katalyserad av enzymer i cytokrom P450-systemet, särskilt enzymerna CYP2D6, CYP2C19 och CYP3A4 (627). Vissa av dessa uppvisar polymorfism, det vill säga olika individer har olika enzymaktivitet. Beroende på genotyp avseende dessa enzymer kan därför läkemedlen uppvisa stora interindividuella variationer i eliminationshastighet och därmed stora skillnader i exponering efter en given dos.

Läs mer under respektive kapitel, se Koncentrationsbestämning av läkemedel och Genetisk variation som påverkar läkemedelsmetabolism och -transport.

Utsättningsreaktioner

Abrupt behandlingsavbrott med antidepressiva läkemedel efter någon månads kontinuerlig behandling kan ge upphov till så kallade utsättningsreaktioner (627). Detta kan bland annat yttra sig som yrsel, illamående, dimsyn, huvudvärk, parestesier, oro, irritabilitet och sömnrubbningar, vilket oftast försvinner efter 1–2 veckor men ibland kan kvarstå i månader. Utsättningsreaktioner kan också förekomma efter ett par missade doser eller om dosen sänks kraftigt. Om behandling med antidepressiva läkemedel ska sättas ut efter en behandlingsperiod av > 6 veckor bör detta göras gradvis under 4-8 veckor (470).

Levnadsvanor vid depression

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot ohälsosamma levnadsvanor hos patienter med depression, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp frågor kring tobaksbruk, alkoholvanor, fysisk aktivitet och matvanor och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Levnadsvanor. Fysisk aktivitet kan förebygga depression (739). Personer med depression bör rekommenderas aerob eller muskelstärkande fysisk aktivitet för att minska depressiva symtom samt förbättra livskvalitet. Evidensen är bättre för aerob fysisk aktivitet, framför allt på måttlig till hög intensitet. Vid lindrig eller måttlig depression

lindrar fysisk aktivitet depressiva symtom i liknande grad som antidepressiva läkemedel eller KBT. Vid medelsvår till svår depression bör den fysiska aktiviteten ske parallellt med övrig antidepressiv behandling.

Smärta och inflammation

Analgetika

Behandling av smärta med analgetika ska baseras på den underliggande smärtmekanismen. Man bör således fastställa om smärtan är nociceptiv (smärta på grund av stimulering av primära nociceptiva nervändslut), neuropatisk (smärta på grund av lesion eller sjukdom i somatosensoriska nervsystemet) eller nociplastisk för att kunna välja en effektiv behandling med analgetika.

Vid långvarig smärta uppstår ibland en störd smärtmodulering till följd av förändrad nociception, så kallad nociplastisk smärta. Nociplastisk smärta är en tredje mekanistisk deskriptor för långvarig smärta som beskriver stora patientgrupper med störd smärtmodulering som inte uppfyller kriterierna för nociceptiv eller neuropatisk smärta.

Tidsfaktorn är ytterligare en aspekt som används för att beskriva smärta. Akut smärta uppkommer i samband med en skada eller sjukdom och försvinner när läkningen har skett. Ett exempel på detta är akut postoperativ smärta. Om smärtan sitter i mer än tre månader beskrivs den ofta som kronisk smärta eller långvarig smärta.

Opioidbehandling är en självklarhet vid behandling av akut smärta och cancersmärta, men dess plats för behandling av kronisk smärta är tveeggad.

Farmakologisk behandling av nociceptiv, neuropatisk och nociplastisk smärta

Nociceptiv	Neuropatisk	Nociplastisk
paracetamol	amitryptilin	amitryptilin
NSAID	SNRI	SNRI
opioider	gabapentin	gabapentin
adjuvans[1]	pregabalin	pregabalin
	topikalt lidokain/kapsaicin	
	opioider	

[1] Adjuvans är läkemedel som har annan primär indikation än smärta men kan förstärka effekten av analgetika. Sådana läkemedel är exempelvis kortison, ketamin, antidepressiva och antiepileptika.

Nociceptiv smärta

Som basbehandling ges paracetamol och/eller NSAID. Vid behov av ytterligare analgetika kan tilläggsbehandling med opioider övervägas. Opioidbehandling kan i flertalet fall avslutas inom 3–5 dygn och bör inte pågå längre än två veckor vid ett och samma smärttillstånd. Efter två veckors behandling med opioider ökar risken för beroendeutveckling. Om recept skrivs på opioider, välj minsta förpackningen. Morfin 5 mg, 10 stycken finns numera tillgängligt, vilket är tillräckligt vid de flesta situationer med akut smärta, typ mindre kirurgiska ingrepp. Tabletten har dessutom fördelen att den går att dela i två lika stora doser.

Opioider har endast undantagsvis en plats vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta. Bestående smärtlindrande effekt av opioider är ovanligt och risken för biverkningar är stor. Läs mer under Opioider vid kronisk smärta.

Paracetamol och NSAID

Substans	Varning	Produkt-namn	Dosering yngre	Dosering äldre	Kommentar
paracetamol	-	generika	1 g x 4 dagligen	1 g x 3 dagligen	Förstahandsval för äldre
ibuprofen[1]		generika	200–400 mg engångsdos eller 200–400 mg x 3–4 dagligen	Låg dos, 200 mg engångsdos eller 200 mg x 3 dagligen, kort behandlingstid 1–2 veckor	Riskläkemedel för äldre
naproxen[1]		generika	250–500 mg engångsdos eller 250–500 mg x 2 dagligen	Låg dos, 250 mg engångsdos eller 250 mg x 2 dagligen, kort behandlingstid, 1–2 veckor	Riskläkemedel för äldre

[1] NSAID bör undvikas hos högriskpatienter med exempelvis okontrollerat högt blodtryck, njursvikt eller hjärtsvikt. Förutom möjligen naproxen är behandling med alla NSAID förenat med en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke. Behandling med NSAID innebär även en ökad risk för gastrointestinal blödning. Lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid bör eftersträvas. **Diklofenak** ska undvikas på grund av miljöbelastning och högre risk för hjärt-kärlhändelser jämfört med övriga alternativ.

Opioider

Opioider används normalt som tillägg till en basbehandling med paracetamol och/eller NSAID. Tramadol och kodein klassificeras som svaga opioider, vilket egentligen inte är en korrekt beskrivning av dessa läkemedel, som båda har en komplex och individuellt variabel farmakokinetik och -dynamik.

Behandling med kodein och tramadol kräver samma försiktighet som vid behandling med starka opioder. Problem med utsättningsreaktioner och/eller risk

för beroende med kodein och tramadol är lika vanliga som vid användning av starka opioider som morfin och oxikodon. Beroendeutveckling går dock betydligt långsammare med dessa opioider. Beakta även risk för läckage, det vill säga att förskrivna preparat säljs på den illegala marknaden.

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. På samma sätt metaboliseras tramadol av CYP2D6 till aktiv metabolit. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas av kodein eller tramadol. Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om en patient däremot är ultrasnabb metaboliserare, som cirka 30 % av afrikaner/etiopier, finns det en ökad risk för biverkningar även vid normalt förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, eller tramadol till aktiv metabolit, vilket resulterar i högre plasmanivåer än förväntat. Detta kan medföra problem med bristande effekt eller biverkningar, vars kliniska betydelse kan vara större hos äldre patienter jämfört med yngre.

Man bör även notera att tramadol kan ge upphov till serotonergt syndrom vid kombination med andra serotonerga läkemedel, såsom antidepressiva läkemedel, liksom till hyponatremi.

Om behandling med en opioid är aktuell kan därför ett alternativ vara att använda starka opioider i låg dos, särskilt hos äldre patienter.

Morfin är gold standard bland de starka opioiderna. Andra starka opioider kan dock vara lämpligare vid nedsatt njur- och leverfunktion. För en översikt av sådana situationer med uppskattning av nödvändig dosjustering, liksom av ekvianalgetiska doser av starka opioider vid peroral, transdermal och sublingual administrering, se Dosekvivalenstabeller, Region Uppsala.se.

Undvik morfin och kodein vid njurinsufficiens på grund av risken för ackumulering av både modersubstans och aktiva morfinmetaboliter. Oxikodon, som inte i samma utsträckning som morfin är beroende av njurfunktionen, kan vara att föredra vid eGFR < 60 mL/min.

För behandlingsstrategier med opioider, se Opioider vid akut smärta nedan.

För långvariga smärttillstånd (mer än tre månader), se Opioider vid kronisk smärta nedan.

Substans	Varning	Produktnamn	Dosering yngre	Dosering äldre	Kommentar
tramadol		generika	50–100 mg engångsdos eller 50–100 mg var 4–6:e timme, maxdos 400 mg/dag. För tramadol i retardberedning är startdosen 100 mg x 2 dagligen, som ev kan ökas till 150 mg x 2, sedan till max 200 mg x 2.	Undvik nyinsättning av tramadol hos äldre, men en fungerande behandling behöver inte sättas ut.	Variabel farmakokinetik. Om opioidbehandling övervägs kan tramadol i vissa fall prövas. Indikationen är måttlig akut smärta med neuropatiska och nociceptiva komponenter. Risk för kramper om doseringen överstiger 400 mg. Bör undvikas vid epilepsi. Risk för serotonergt syndrom vid samtidig behandling med antidepressiva. Hyponatremi förekommer. Bör undvikas vid eGFR <30 mL/min.
kodein + paracetamol		generika	1–2 tabletter vb, 1–4 ggr/dag, max 8 tabletter/ dag.	1–2 tabletter vb, 1–4 ggr per dag, maxdos 6 tabletter/dag.	Variabel farmakokinetik. Kodein metaboliseras till morfin, och det finns risk för ackumulering av morfinmetaboliter vid njursvikt. Bör undvikas vid eGFR <30 mL/min. Bör ej kombineras med andra smärtstillande läkemedel som innehåller paracetamol. Högre doser än de rekommenderade medför risk för mycket allvarlig leverskada.
buprenorfin transdermalt		generika	Initial dos 5 µg/h. Under inledande behandling kan kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel behövas. Kan bytas efter en vecka till högre dos. Maximal dos 40 µg/h.	Det är inte nödvändigt att justera dosen för äldre patienter, men upptrappningen bör göras långsammare. Lämplig dos för äldre är 5–10 µg/h.	Ej lämpligt för behandling av akut smärta.

Substans	Varning	Produktnamn	Dosering yngre	Dosering äldre	Kommentar
morfin		generika, snabb frisättning Dolcontin, depottabletter	Vid kortvarig smärta eller genombrottssmärta hos opioidnaiva patienter ges morfin i snabb frisättning 5–10 mg, 1 tablett. Vid kontinuerlig smärta ges depottablett med startdos 5 mg x 2 dagligen.	Låg dos och långsam upptitrering. Vid kortvarig smärta eller genombrottssmärta ges morfin i snabb frisättning 5 mg, 1 tablett. Vid kontinuerlig smärta ges morfin som depottablett med startdos 5 mg x 2	Förstahandsval vid svår och opioidkänslig smärta, med beaktande av riskfaktorer såsom ålder, samsjuklighet och beroenderisk. Vid eGFR < 60 mL/min kan oxikodon vara att föredra, och vid eGFR < 30 mL/min bör morfin undvikas.
oxikodon		generika	Vid kortvarig smärta eller genombrottssmärta hos opioidnaiva patienter ges oxikodon i snabb frisättning 5 mg x 1. Vid kontinuerlig smärta ges depottablett med startdos 5 mg x 2 dagligen.	Låg dos och långsam upptitrering. Vid kortvarig smärta eller genombrottssmärta ges oxikodon i snabb frisättning 5 mg x 1. Vid risk för kognitiva biverkningar av 5 mg oxikodon, prova Oxynorm lösning 1 mg/mL, 2–3 mg vb. Vid kontinuerlig smärta ges depottablett med startdos 5 mg x 2 dagligen.	Eliminationen av oxikodon är inte beroende av njurfunktionen i samma utsträckning som morfin och kan vara att föredra vid eGFR < 60 mL/min. Försiktighet vid gravt nedsatt njur- eller leverfunktion.
tapentadol		Palexia, snabb frisättning Palexia depot eller generika, depottabletter	Vid kortvarig smärta eller genombrottssmärta ges 50 mg var 4:e till 6:e timme. Tapentadol depottablett bör tas 2 gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall.	Låg dos och långsam upptitrering av tapentadol depottablett från 50 mg till 150 mg x 2.	Kan övervägas hos patienter som provat, men inte tolererat, oxikodon eller morfin, subventionerat endast för denna patientgrupp.

Substans	Produktnamn och information
fentanylplåster	Fentanylplåster har ingen självklar plats i behandlingen av långvarig icke-cancerrelaterad smärta, annat än i mycket speciella fall och då i samråd med smärtspecialist.
buprenorfin sublingualt	Temgesic kan övervägas för patienter med risk för opioidbrukssyndrom.
metadon	Metadon har en komplicerad farmakologi och behandling behöver inledas av smärtspecialist.

Opioider vid akut smärta

Med akut smärta menas en hastig, nytillkommen negativ smärtupplevelse som kvarstår då vävnadsskada föreligger. I de flesta fall läker vävnaden inom veckor till månader, och opioidbehandling ska anpassas efter förväntad läkningstid och skadans svårighetsgrad. Akut smärta är ett vanligt problem efter kirurgiska ingrepp, trauma, infektion och inflammation, förlossning, brännskada och akuta medicinska tillstånd som hjärtinfarkt eller trombos. Den akuta smärtan ska behandlas så effektivt och så tidigt som möjligt för att undvika onödigt lidande och för att möjligen förhindra utvecklingen till långvarig smärta i efterförloppet. Om smärtan kvarstår efter den akuta fasen ska den betraktas som en ny smärta och ny smärtanalys göras. Man kan misstänka ett en komplikation har inträffat eller att det föreligger neuropatisk smärta, opioidtolerans eller beroendeutveckling.

Perioperativ behandling med opioider och rekommendationer vid utskrivning efter akut nociceptiv postoperativ smärta

Högre opioidförskrivning preoperativt är associerad med en ökning av de flesta postoperativa komplikationerna liksom med mindre effekt av opioider postoperativt. Den starkaste effekten observeras för tromboemboliska, infektiösa och gastrointestinala komplikationer med ökad kostnad och längre sjukhusvistelse som följd. Dessutom har patienter som står på opioider ökad risk för högre postoperativ smärta på grund av ökad opioidtolerans och sensibilisering. Det rekommenderas därför försök till nedtrappning av opioider till alla patienter som har en planerad operation för att minska risken för svår postoperativ smärta och andra komplikationer. Dessa patienter bör bedömas i god tid före operation.

Vid utskrivning bör patienter som inte har haft opioidbehandling vid inläggning på sjukhus i princip inte ha starka opioider förutom vid allvarlig sjukdom som cancer, ischemiska tillstånd eller motsvarande. Om det trots allt behövs, exempelvis i efterförloppet till kirurgi eller trauma, görs en plan för att sätta ut morfinpreparaten inom rimlig tidsram efter utskrivningen och se till att planen följs.

Perioperativ behandling med opioider och rekommendationer vid utskrivning

Preoperativt	Försök till nedtrappning av opioiderna minst en månad före en elektiv operation för patienter som har stått på opioider. För patienter som har stått på opioider preoperativt, ordinera patientens preoperativa opioiddos intra- och postoperativt under operationsdygnet.

Postoperativt	För patienter som har stått på opioider preoperativt ges 30 till 100 % av preoperativa dygnsdosen. Bolusdoser på 1/6 av den kontinuerliga dygndosen ges vid smärtgenombrott.
Rekommendationer vid utskrivning	Vid okomplicerade operationer räcker det att patienten får paracetamol och om inga kontraindikationer finns, även NSAID. Enstaka opioidtabletter kan skickas med patienten hem i stället för att skriva recept. Om recept skrivs på opioider, välj minsta förpackningen. Efter större eller komplicerade operationer rekommenderas att patienten får en plan för nedtrappning och utsättning av opioider inom rimlig tidsram relaterat till ingreppet. Patienter som behandlats med opioider under en tid kortare än 3 veckor behöver ingen nedtrappning av opioiddoserna. Om patienten har stått på opioider längre än 3 veckor, rekommenderas nedtrappning av opioider med 10–20 mg morfinekvivalenter var 3−7:e dag. Förnya inte recept på opioider utan noggrant övervägande. Detta gäller särskilt yngre patienter.

Opioider vid kronisk smärta

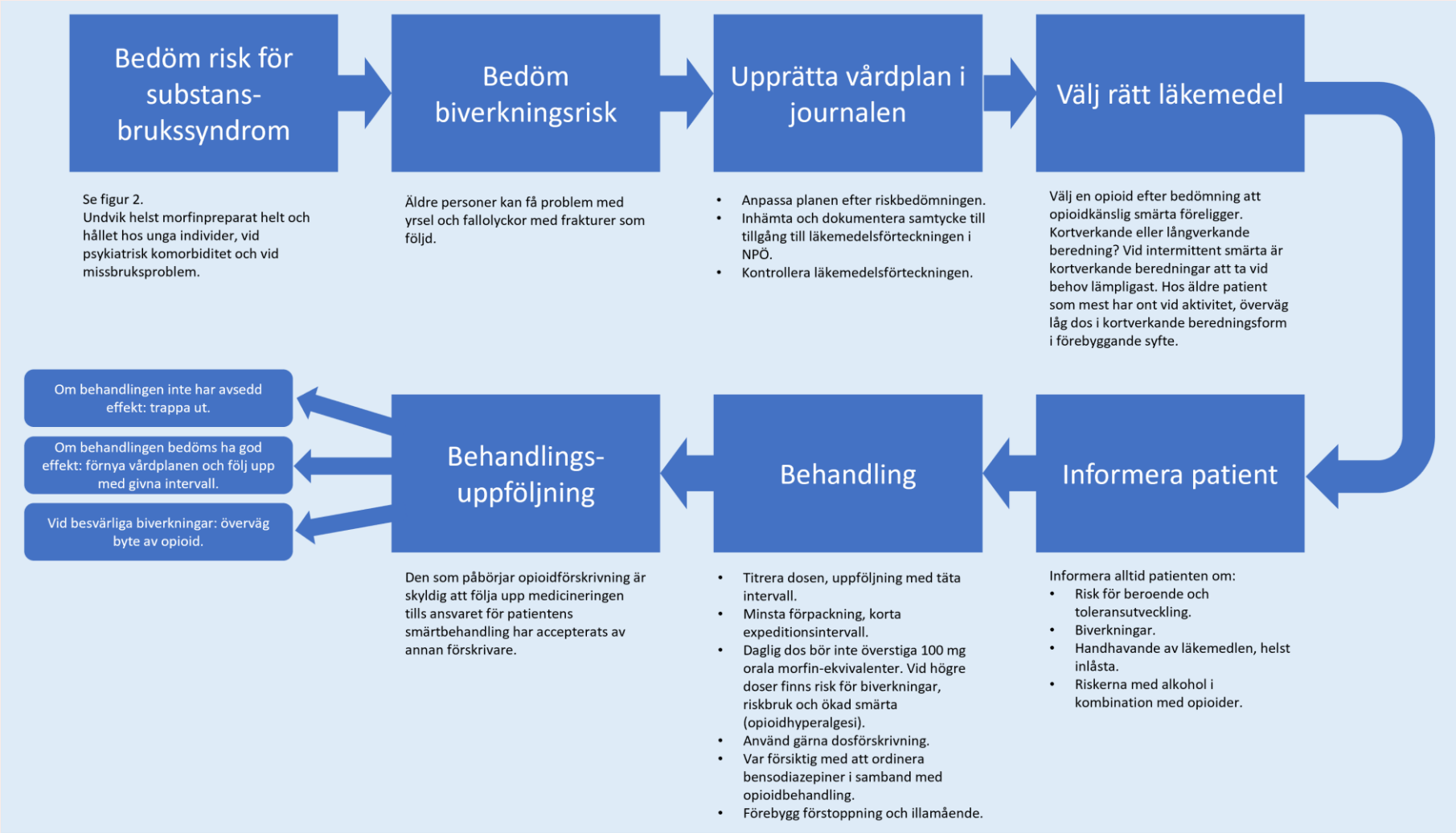
Läkemedel är inte en självklar del vid behandling av långvarig smärta. När läkemedel används ska de ses som en del i det multimodala omhändertagandet.

Tänk på:

- Opioidbehandling av långvarig smärta är kontroversiell, speciellt hos yngre patienter på grund av beroendeutveckling, och kognitiva och hormonella störningar. Jämförande studier på patienter med långvarig smärta med och utan opioidbehandling visar snarare på en sämre funktion och livskvalitet för de som behandlas med opioider. Hos yngre bör sådan behandling ges på strikt indikation och under begränsad tid. Hos yngre med långvarig nociceptiv smärta dominerar muskuloskeletala sjukdomstillstånd. Behandlingen utgörs då i första hand av fysisk träning. Multiprofessionell rehabilitering kan behövas för att höja livskvaliteten och öka chansen till återgång i arbete.
- Smärttillstånd där behandling med opioider är olämplig är: behandling av smärta av okänd orsak, till exempel ospecifik muskuloskeletal smärta, primär huvudvärk och vid dysfunktionella tillstånd i mag-tarmkanalen, såsom IBS eller dyspepsi. Vid primära psykiatriska tillstånd som depression, ångest och posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) finns ofta smärta som symtom eller komorbiditet, men denna smärta bör inte behandlas med opioider.
- Hos äldre patienter med långvariga tillstånd som artros, reumatiska och inflammatoriska sjukdomar, degenerativa förändringar och skador i ryggkotpelaren kan opioider vara till hjälp för att möjliggöra fysisk träning, men opioidbehandlingen bör utvärderas och omprövas regelbundet.

När beslut har tagits om att en opioidbehandling ska inledas ska de aspekter som illustreras i figur 1 nedan alltid beaktas för att den ska ske på ett tydligt och säkert sätt.

Figur 1. Rekommendationer för opioidbehandling vid långvarig smärta, se bild på sidan nedan.



Figur 2. Riskfaktorer för substansbrukssyndrom.

Låg risk	Medelhög risk	Hög risk
• Ålder ≥ 45 år. • Ingen anamnes eller hereditet för beroende. • Ingen psykiatrisk samsjuklighet. • Stabil social situation.	• Ålder < 45 år. • Tidigare behandlad för depression. • Hereditet för beroendesjukdom. • Tidigare beroendesjukdom.	• Äldre tonåringar och unga vuxna. • Pågående beroendesjukdom. • Instabil och otillräckligt behandlad psykiatrisk sjukdom. • Obehandlat neuropsykiatriskt tillstånd. • Instabil och antisocial personlighetsstörning. • Utsatt psykosocial situation.

Opioidinducerad förstoppning

Vid insättning av kontinuerlig behandling med opioider inleds alltid samtidig behandling med laxantia för att motverka obstipation. Tarmirriterande medel kombineras då med osmotiskt verkande, och här rekommenderas natriumpikosulfat (Cilaxoral/Laxoberal) i kombination med makrogol, till exempel Movicol, se Förstoppning.

Levnadsvanor och icke-farmakologisk behandling vid långvarig nociceptiv smärta

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot riskbruk av alkohol hos patienter med smärta, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp denna fråga och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Alkoholbruk.

Vid långvarig nociceptiv smärta i viktbärande leder hos patienter med övervikt/fetma kan viktnedgång medföra smärtlindring.

Fysisk aktivitet kan vara av värde, se Fyss.se.

Paracetamol

Paracetamol framstår vid mjukdels- och artrossmärta som ett basläkemedel mot bakgrund av sin låga toxiska profil vid normal dosering. Paracetamol kombineras vid behov med en svag opioid (740). Den rekommenderade maximala dygnsdoseringen hos vuxna är 1 g x 4, men optimal dosering ur effekt- och säkerhetssynpunkt är okänd till följd av bristen på kliniska studier som jämför olika dygnsdoseringar. Hos äldre individer finns klinisk erfarenhet som talar för att 1 g x 3 ger lika god effekt som 1 g x 4, varför denna lägre dygnsdosering rekommenderas hos denna patientgrupp.

NSAID

Det finns inget stöd för någon säker skillnad i effekt mellan olika preparat inom gruppen NSAID. Däremot visar klinisk erfarenhet att variationer kan förekomma hos enskilda patienter. Det finns ingen övertygande evidens som tyder på någon kliniskt betydelsefull effektskillnad mellan NSAID och paracetamol. Flera NSAID har negativa miljöeffekter (140, 518). Detta gäller i synnerhet diklofenak, som uppvisar negativa effekter på vattenlevande djur vid låga halter. Diklofenak är svårnedbrytbart, toxiskt, har potential att ansamlas i djur och växter och elimineras i liten utsträckning i reningsverken jämfört med ibuprofen och naproxen, vilka elimineras i hög omfattning.

Som diskuteras under Reumatiska sjukdomar är behandling med NSAID förenat med en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke. NSAID är också behäftade med en ökad risk för gastrointestinal blödning. Om behandling inte kan undvikas hos patienter med ökad risk för gastrointestinal blödning bör tillägg av protonpumpshämmare övervägas, se Reumatiska sjukdomar.

Behandling med selektiva COX-2-hämmare medför lägre risk för gastrointestinal blödning än icke-selektiva COX-hämmare, men ingen skillnad har setts om behandling med icke-selektiva COX-hämmare kombineras med protonpumpshämmare (741, 742). Behandling med en selektiv COX-2-hämmare i kombination med protonpumpshämmare tycks reducera risken för gastrointestinal blödning ytterligare jämfört med enbart behandling med en selektiv COX-2-hämmare (743).

Svaga opioider

Tramadol verkar delvis via noradrenalinupptagshämning och kommer därför bäst till sin rätt vid blandad nociceptiv och neuropatisk smärta av måttlig grad. Tramadol kan prövas hos patienter som har en komponent av neuropatisk smärta och det finns visst stöd vid svår smärta vid fibromyalgi (744). Beroendepotentialen är inte försumbar och långtidsbehandling ska undvikas.

Kodein metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. På samma sätt metaboliseras tramadol av CYP2D6 till aktiv metabolit. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas (745-747). Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av

den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare (som cirka 30 % av afrikaner/etiopier) finns det en ökad risk för biverkningar även vid normala förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt kodein till morfin, eller tramadol till aktiv metabolit, vilket resulterar i högre plasmanivåer än förväntat. Detta kan medföra problem med bristande effekt eller biverkningar, vars kliniska betydelse kan vara större hos äldre patienter jämfört med yngre. Beroendeutveckling går dock betydligt långsammare med kodein och tramadol än med starka opioider (744).

Eliminiationen av kodein och tramadol är beroende av njurfunktionen och kan behöva dosjusteras vid nedsatt njurfunktion. Kodein och tramadol bör undvikas vid eGFR < 30 ml/min (748).

Starka opioider

Några belägg för skillnad i effektivitet mellan olika starka opioider har inte påvisats för någon indikation i jämförande studier. Morfin är gold standard då behandling med en stark opioid bedöms vara nödvändig. I dagsläget finns endast en morfinprodukt i depotberedning, Dolcontin. Andra starka opioider kan dock vara lämpligare vid nedsatt njur- eller leverfunktion. En översikt av sådana situationer med uppskattning av nödvändig dosjustering, liksom av ekvianalgetiska doser av starka opioider vid peroral, transdermal och sublingual administrering finns på Dosekvivalenstabeller, Region Uppsala.se.

Morfin är mindre lämpligt vid nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 mL/min) på grund av ackumulering av aktiva morfinmetaboliter. Morfin bör undvikas vid eGFR < 30 mL/min. Eliminationen av oxikodon är inte i samma grad som morfin beroende av njurfunktionen och kan i detta sammanhang vara att föredra.

Opioidbehandling av långvarig smärta är kontroversiell, speciellt hos yngre patienter (749). Jämförande studier på patienter med långvarig smärta med och utan opioidbehandling visar snarare på en sämre funktion och livskvalitet för dem som behandlas med opioider. Hos yngre bör sådan behandling ges på strikt indikation och under begränsad tid.

Buprenorfin transdermalt är godkänt för behandling av smärta av måttlig intensitet och fentanyl transdermalt för behandling av svår smärta. Fentanylplåster har ingen självklar plats i behandlingen av långvarig icke-cancerrelaterad smärta, annat än i mycket speciella fall och då i samråd med smärtspecialist.

Tapentadol (Palexia) är en μ-agonist med samtidig noradrenalin-återupptags-hämmande egenskap. Effekt har visats vid ländryggs- och artrossmärta samt diabetesneuropati (750-752). Tapentadol subventioneras endast för patienter med svår långvarig smärta som provat, men inte tolererat, oxikodon eller morfin. Byte till tapentadol kan övervägas hos patienter som tillhör denna grupp.

Opioidinducerad förstoppning

Förstoppning är en mycket vanlig biverkning vid behandling med opioider och förekommer hos upp mot 90 % (753). Effekten har huvudsakligen att göra med stimulering av µ-receptorer i mag-tarmkanalen, vilket medför minskad peristaltik och ökad muskeltonus i tarmväggen. Vid insättning av kontinuerlig behandling med opioider inleds alltid samtidig behandling med laxantia för att motverka obstipation. Tarmirriterande medel kombineras då med osmotiskt verkande, och här rekommenderas natriumpikosulfat (Cilaxoral/Laxoberal) i kombination med makrogol, till exempel Movicol. Eftersom ingen toleransutveckling sker över tid för den förstoppande effekten av opioider behöver behandlingen med laxantia som regel fortgå så länge opioidbehandlingen gör det.

Oxikodon + naloxon (Targiniq och generika)

Byte till behandling med oxikodon + naloxon (Targiniq och generika) hos patienter med opioidinducerad förstoppning medför generellt en förbättrad tarmfunktion med kvarvarande analgetisk effekt (579). Den högsta dagliga dosen är 160/80 mg, begränsad av naloxondosen. Oxikodon + naloxon lämpar sig inte som behandling för smärtgenombrott och subventioneras endast för patienter som redan behandlas med oxikodon och trots pågående laxativ behandling har besvärande förstoppning.

Naloxegol (Moventig)

Naloxegol är ett pegylerat derivat av naloxon som minskar de förstoppande effekterna av opioider i magtarmkanalen (754). Pegyleringen medför minskad permeabilitet och gör att substansen blir ett substrat för transportproteinet P-gp. CNS-penetrationen är minimal. Läkemedlet är godkänt för behandling av opioidorsakad förstoppning hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel.

Effekt och säkerhet har undersökts i två dubbelblinda, placebokontrollerade 12–veckorsstudier av patienter med icke-cancerrelaterad smärta och opioidorsakad förstoppning (754). I vardera studien ingick 650–700 patienter som randomiserades till naloxegol 12,5 mg/dag, 25 mg/dag eller placebo. Omkring hälften av patienterna uppvisade bristande effekt av minst ett laxantium. Primärt effektmått var andel som svarade på behandlingen, definierat som mer än tre spontana tarmtömningar per vecka och en förändring från baslinjen på mer än en tarmtömning per vecka under minst nio av de 12 studieveckorna och tre av de senaste fyra veckorna. Naloxegol uppvisade bättre effekt än placebo i båda doserna. Denna effekt drevs av en bättre effekt hos de patienter som uppvisade bristande effekt av laxantia, medan ingen signifikant effekt sågs hos andra patienter. Hos patienter med bristande effekt av laxantia var andelen responders cirka 48 % för naloxegol 25 mg/dag, cirka 43 % för 12,5 mg/dag och cirka 30 % för placebo.

Kostnaden för behandling med naloxegol är i dagsläget högt, 746 kr för en månads behandling. Läkemedlet subventioneras endast för patienter med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel.

Levnadsvanor och icke-farmakologisk behandling vid långvarig nociceptiv smärta

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot riskbruk av alkohol hos patienter med smärta, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp denna fråga och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Alkoholbruk.

Vid långvarig nociceptiv smärta i viktbärande leder hos patienter med övervikt/fetma kan viktnedgång medföra smärtlindring (755, 756). Epidemiologiska undersökningar har inte gett något tydligt belägg för ett orsakssamband mellan rökning eller alkoholbruk och uppkomst av kronisk långvarig smärta, men åtminstone rökning tycks vara vanligare hos denna patientgrupp (757-760).

Vid behandling av långvarig nociceptiv smärta av typen artrossmärta, rygg- och nacksmärta, annan muskuloskeletal smärta och olika typer av ortopediska smärtor, har fysisk aktivitet en stor betydelse (761). Typen av fysisk aktivitet beror på underliggande smärttillstånd och fysisk prestationsförmåga.

Specifika metoder vid olika smärttillstånd

Patienter med fibromyalgi bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att minska smärta och sjukdomsrelaterad trötthet, förbättra livskvalitet och öka muskelstyrka och fysisk funktion (762). Den fysiska aktiviteten bör utformas individuellt och initialt vara ledarledd. Patienter med svårare smärta eller nedsatt fysisk funktion bör starta sin träning med en låg dos, som successivt ökas. Vid långvarig smärta från senor och senfästen (tendinos) finns idag övertygande evidens för en smärtlindrande effekt av gradvis ökad träning av excentrisk typ, det vill säga träning där man håller emot en vikt (763). Vid långvariga rygg- och nackbesvär bör man rekommendera muskelstärkande och/eller specifika träningsprogram för motorkontroll samt aerob fysisk aktivitet för att minska smärta och öka funktionsförmåga (764). Typ av träning, dos och belastning bör baseras på individens och terapeutens bedömning.

Patienter med artros bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet och/eller artrosspecifik funktionell träning för att minska smärta och förbättra livskvalitet och fysisk funktion (765). Träningen bör initialt vara handledd av fysioterapeut.

Neuropatisk smärta

Behandling av smärta ska baseras på den underliggande smärtmekanismen. Man bör således fastställa om smärtan är akut eller långvarig, nociceptiv, det vill säga smärta på grund av vävnadsskada, eller neuropatisk, det vill säga smärta på grund av skada eller sjukdom i nervsystemet, för att kunna välja en effektiv behandling. Detta är av största vikt då behandlingen skiljer sig åt. Vid central neuropatisk smärta finns skadan i hjärnan eller ryggmärgen, det vill säga i det centrala nervsystemet vid till exempel stroke, multipel skleros eller ryggmärgsskada, medan den vid perifer neuropatisk smärta är belägen längre ut i nervsystemet, det vill säga i det perifera nervsystemet.

Multidisciplinär smärtrehabilitering framhävs som en nyckelkomponent i hanteringen av neuropatisk smärta och kronisk smärta generellt. Icke-farmakologiska behandlingar som psykoterapi, fysioterapi, träning och massage bör initieras tidigt för att behandla depression, ångest, svåra smärtor, sömnstörningar och nedsatt livskvalitet. Dessa åtgärder kan prövas utan tilläggsbehandling med läkemedel, men effekten bör då utvärderas senast efter 6–8 veckor. Om effekten är otillräcklig bör läkemedelsbehandling påbörjas.

Perifer neuropatisk smärta

Förstahandsval

Substans	Varning	Produktnamn
amitriptylin/nortriptylin[1]		Saroten eller generika/Sensaval
gabapentin/pregabalin[2,3]		generika
venlafaxin/duloxetin	-	generika

[1] Till yngre patienter inleds behandling med amitriptylin 10 mg/dag till natten som långsamt kan trappas upp under 6–8 veckor till 75 mg/dag. Ett alternativ är nortriptylin 25 mg/dag till natten som långsamt kan trappas upp under 6–8 veckor till 75 mg/dag. Till äldre patienter inleds behandling med amitriptylin 10 mg till natten. Vid behov av högre dos byt till nortriptylin 25 mg till natten p g a mindre antikolinerg effekt. Doser över 100 mg/dag för yngre och 75 mg/dag för äldre bör användas med försiktighet.

[2] Till äldre patienter inleds behandling med gabapentin 100 mg till natten. Dosen trappas långsamt upp med 100 mg ca en gång per vecka. För pregabalin inleds behandling med 25 mg till natten hos äldre, vilket kan ökas med 25 mg per vecka.

[3] Total dygnsdos justeras efter njurfunktion, se Fass.

Alternativen ovan är likvärdiga. Effekt av behandlingen bör utvärderas efter 4–6 veckor. Vid behandlingssvikt skiftas om möjligt till ett alternativt förstahandsmedel. Observera att missbruk och toleransutveckling har rapporterats för pregabalin. Detta har även rapporterats för gabapentin, som dock ej är narkotikaklassat. Iaktta försiktighet hos patienter med missbruksanamnes.

Transdermal behandling med lidokain (Versatis) eller kapsaicin (Qutenza) kan för patienter med lokaliserad perifer neuropatisk smärta vara ett alternativ vid

intolerans till ovanstående läkemedel eller när dessa inte bedöms som lämpliga. Versatis och Qutenza kan också användas som komplement.

Andrahandsval

Kombinationsbehandling med gabapentin eller pregabalin tillsammans med tricykliska antidepressiva eller SNRI kan övervägas som andrahandsval.

Tredjehandsval

Substans	Varning	Produktnamn
tramadol		generika

Tramadol ska inte användas till äldre på grund av variabel och oförutsägbar farmakokinetik.

Fjärdehandsval

Remiss till smärtklinik för ställningstagande till neurostimulering vid bekräftad perifer neuropatisk smärta. Även starka opioider i depotberedning kan bli aktuellt, där morfin och oxikodon har störst dokumentation, se Nociceptiv smärta.

Ställningstagande till behandling med starka opioider ska dock göras av smärtspecialist. Vid neuropatisk smärta relaterad till cancer eller trauma kan dock starka opioider användas som förstahandsval.

Trigeminusneuralgi

Förstahandsval

Substans	Produktnamn
karbamazepin[4]	Tegretol, Hermolepsin, Trimonil

[4] Individer med kinesiskt, thailändskt eller annat asiatiskt ursprung ska genotypas för HLA-B*15:02 före insättning av karbamazepin p g a kraftigt förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom hos bärare av denna genotyp.

Äldre patienter och patienter med förhöjt intraokulärt tryck, allvarlig kardiovaskulär sjukdom, lever- eller njursjukdom, eller urinretention ska behandlas med försiktighet.

Andrahandsval

Substans	Produktnamn
oxkarbazepin[4]	Trileptal

[4] Individer med kinesiskt, thailändskt eller annat asiatiskt ursprung ska genotypas för HLA-B*15:02 före insättning av karbamazepin p g a kraftigt förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom hos bärare av denna genotyp.

Levnadsvanor

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot riskbruk av alkohol hos patienter med smärta, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp denna fråga och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Alkoholbruk.

Perifer neuropatisk smärta

Neuropatisk smärta, det vill säga smärta till följd av en skada eller sjukdom i det somatosensoriska systemet, utmärks av ett antal negativa och positiva symtom och statusfynd, till exempel nedsatt känsel eller smärtsam överkänslighet (766). I många fall är det lätt att identifiera neuropatisk smärta, medan det i andra fall kan krävas detaljerad utredning. Dessutom är det inte ovanligt att neuropatisk smärta förekommer tillsammans med nociceptiva smärtor, till exempel hos patienter med cancer eller postoperativ smärta. Diagnostik av neuropatisk smärta vilar på den samlade bilden som framkommer i den detaljerade anamnesen och statusundersökningen med särskild inriktning mot förekomst av känselrubbningar, eventuellt med tillägg av riktade bilddiagnostiska, neurofysiologiska och klinisk-kemiska undersökningar. Utifrån dagens kunskapsläge räknas inte smärttillstånd med misstänkta dysfunktioner i det somatosensoriska systemet som fibromyalgi, komplext regionalt smärtsyndrom typ I (CRPS-I), irritabel tarm (IBS) och vissa typer av ländryggssmärta som neuropatisk smärta.

Det bör noteras att evidensen för behandling av neuropatiska smärttillstånd i mycket stor utsträckning vilar på undersökningar av tillstånd med säkerställda eller högst sannolika lesioner i nervsystemet såsom smärtsam diabetespolyneuropati, postherpetisk neuralgi, postamputationssmärta och poststrokesmärta (766).

Multidisciplinär smärtrehabilitering framhävs som en nyckelkomponent i hanteringen av neuropatisk smärta och kronisk smärta generellt (767). Icke-farmakologiska behandlingar som psykoterapi, fysioterapi, träning och massage bör initieras tidigt för att behandla depression, ångest, svåra smärtor, sömnstörningar och nedsatt livskvalitet. Dessa åtgärder kan prövas utan tilläggsbehandling med läkemedel, men effekten bör då utvärderas senast efter 6–8 veckor. Om effekten är otillräcklig bör läkemedelsbehandling påbörjas.

Förstahandsval

Tricykliska antidepressiva, gabapentin/pregabalin och SNRI

Tricykliska antidepressiva (amitriptylin/nortriptylin), SNRI (duloxetin/venlafaxin) eller gabapentin/pregabalin rekommenderas i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation som förstahandsval vid perifer neuropatisk smärta (744), se Läkemedel vid långvarig smärta hos barn och vuxna – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

I senare internationella rekommendationer rekommenderas även lidokain eller kapsaicin transdermalt för patienter med lokaliserad perifer neuropatisk smärta (767). De kan även användas som komplement. Vid behandlingssvikt skiftas om möjligt till det alternativa förstahandsvalet (744). Det finns endast enstaka studier som direkt jämför två olika aktiva substanser vid neuropatisk smärta. Indirekta jämförelser av resultat från randomiserade placebokontrollerade studier talar tillsammans med klinisk erfarenhet för att tricykliska antidepressiva är mest effektiva, följda av gabapentin/pregabalin och SNRI. Tricykliska antidepressiva har uppvisat NNT-värden kring 3–4 för 50-procentig smärtlindring (768). Både gabapentin och pregabalin har uppvisat motsvarande NNT-värden kring 7–8, och duloxetin och venlafaxin NNT-värden kring 6. Pregabalin är förknippad med en viss risk för beroendeutveckling och missbruk (769, 770). Det finns även rapporter om motsvarande risk för gabapentin (771-773).

Gabapentin och pregabalin är tillgängliga som flera generiska produkter. Ett observandum är att utbyte till produkt med lägst pris inte sker automatiskt på apotek. Detta har att göra med att Läkemedelsverket har bedömt att även små skillnader i produktsammansättning och -innehåll för läkemedel mot epilepsi kan medföra kliniskt relevanta förändringar i serumkoncentration med risk för epileptiska anfall som följd. Även om detta inte är relevant vid behandling av neuropatisk smärta blir följden att namnet på den specifika generiska produkten måste anges på recept för att patienten ska erhålla just detta på apotek. Ett alternativ är att på receptet ange att fabrikat får bytas. Läkemedelsmallarna i Cosmic innehåller en sådan formulering.

Till **yngre patienter** inleds behandling med amitriptylin 10 mg/dag till natten som långsamt kan trappas upp under 6–8 veckor till 75 mg/dag. Ett alternativ är nortriptylin 25 mg/dag till natten som långsamt kan trappas upp under 6–8 veckor till 75 mg/dag. Till **äldre patienter** bör baserat på klinisk erfarenhet behandling inledas med amitriptylin 10 mg till natten för att minska risken för biverkningar. Vid behov av högre dos, byt till nortriptylin 25 mg till natten på grund av mindre antikolinerg effekt. Nortriptylin finns inte i lägre doser än 25 mg/tablett. Beträffande gabapentin bör behandling hos **äldre patienter** inledas med 100 mg till natten, baserat på klinisk erfarenhet. Dosen trappas sedan långsamt upp med 100 mg cirka en gång per vecka. För pregabalin inleds behandling med 25 mg till natten hos äldre, vilket kan ökas med 25 mg per vecka. Total dygnsdos justeras efter njurfunktion, se Fass.

Transdermalt lidokain

En produkt för transdermal behandling av neuropatisk smärta (Versatis) är godkänd i Sverige. Versatis är ett medicinskt plåster innehållande 5 % lidokain och är godkänt för symtomatisk behandling av postherpetisk neuralgi. Förutom effekten av lidokain har plåstret en mekaniskt skyddande effekt på överkänsliga områden. Hudpenetrationen av lidokain är tillräcklig för analgesi, men otillräcklig för fullständig sensorisk blockad (774).

Lidokainplåster har i studier uppvisat effekt mot smärta och allodyni vid neuropatisk smärta (774-778). Effekten är bäst visad för postherpetisk neuralgi, men förefaller vara densamma för diabetesneuropati. Säkerhetsprofilen av lidokainplåster förefaller vara gynnsam, med lokala hudreaktioner som dominerande biverkning. Effekten och säkerheten av lidokainplåster har jämförts med pregabalin i en öppen studie (779). Effekten var likvärdig, medan lidokainplåstrets säkerhetsprofil var bättre. Jämförelser med andra läkemedel mot neuropatisk smärta saknas.

Lidokainplåster rekommenderas av American Academy of Pain Science som ett förstahandsalternativ vid behandling av fokal neuropatisk smärta (767).

Transdermalt kapsaicin

Transdermalt kapsaicin (Qutenza) är ett medicinskt plåster innehållande 8 % kapsaicin (780). Kapsaicin är en selektiv agonist för TRPV1-receptorn (Transient Receptor Potential Vanilloid 1-receptorn). Aktivering av TRPV1-uttryckande kutana nociceptorer leder till värmeökning och rodnad som orsakas av frisättning av vasoaktiva neuropeptider. Exponering för kapsaicin leder till desensitisering av de kutana nociceptorerna, vilket antas ligga bakom den smärtlindrande effekten.

Effekten hos Qutenza plåster har utvärderats i studier på patienter med postherpetisk neuralgi och HIV-associerad neuropati (780). Det primära effektmåttet var reducering i upplevd smärta under de senaste 24 timmarna, mätt 8 och 12 veckor efter applicering av plåstret. Utfallen från de olika studierna var inte helt konklusiva, vilket delvis kan bero på en viss smärtlindrande effekt hos den aktiva kontrollen och som lett till en underskattning av den reella effekten hos Qutenza. Metaanalys av data från studierna har däremot visat att smärtreduceringen var statistiskt signifikant högre vid behandling med Qutenza jämfört med behandling med aktiv kontroll. Effekten sågs den första veckan efter behandling och bibehölls i minst 12 veckor.

Kapsaicinplåster rekommenderas av American Academy of Pain Science som ett förstahandsalternativ vid behandling av fokal neuropatisk smärta (767).

Andrahandsval

Kombinationsbehandling med gabapentin/pregabalin och tricykliska antidepressiva/SNRI

Kombinationsbehandling med gabapentin/pregabalin och tricykliska antidepressiva/SNRI kan också övervägas som andrahandsval, men i lägre doser (767).

Tredjehandsval

Tramadol

Tramadol har uppvisat ett NNT-värde på cirka 5 för 50-procentig smärtlindring vid neuropatisk smärta (781). Tramadol rekommenderas av American Academy of Pain Science som ett alternativ vid perifer neuropatisk smärta (767). Tramadol har en variabel och oförutsägbar farmakokinetik, och användning hos äldre avråds.

Fjärdehandsval

Neurostimulering rekommenderas av American Academy of Pain Science som ett alternativ innan sistahandsvalet (starka opioider) (767).

Femtehandsval

Starka opioider

Studieunderlaget är begränsat för opioider vid behandling av neuropatisk smärta (744). Starka opioider har uppvisat ett NNT-värde på cirka 4 vid neuropatisk smärta (781). Någon säker skillnad mellan olika långverkande, starka opioider har inte visats. Randomiserade, kontrollerade studier för längre behandlingsperioder än två månader saknas. Många frågor kvarstår beträffande toleransutveckling, opioidinducerad hyperalgesi, beroendeproblem samt endokrina och immunologiska effekter. Starka opioider rekommenderas i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation som sistahandsval (744), se Läkemedel vid långvarig smärta hos barn och vuxna – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Detta överensstämmer med internationella rekommendationer (767).

Trigeminusneuralgi

Vid trigeminusneuralgi används karbamazepin eller oxkarbazepin (744). Karbamazepin har ett något lägre pris och det finns inga betydelsefulla skillnader i pris mellan olika produkter för detta läkemedel.

Levnadsvanor vid neuropatisk smärta

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges hög prioritet för insatser riktade mot riskbruk av alkohol hos patienter med smärta, se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor, Socialstyrelsen.se.

Man bör därför regelbundet ta upp denna fråga och vid behov erbjuda stöd till förändring, se Alkoholbruk.

Smärtbehandling vid cancer

Liksom vid all smärtbehandling är smärtanalysen viktig för att kunna välja rätt behandling. I smärtanalysen ingår förutom analys av smärtmekanismer också bedömning av smärtans orsaker, samt bedömning av framtida sjukdomsförlopp. Detta ligger till grund för vilken behandling som ska väljas. Vid komplicerade smärtsituationer rekommenderas kontakt med smärtspecialist.

Vid svår smärta är starka opioider ett självklart alternativ att starta med, se Nociceptiv smärta.

Är smärtan mycket svår rekommenderas frikostighet med iv morfin eftersom tablettbehandling tar 30–45 minuter innan full effekt. Utvärdera effekten noga, om smärttoppen kapas endast lite finns två alternativa förklaringar: opioiddosen är för liten eller smärtan är inte fullt opioidkänslig. Det senare är ofta förklaringen vid spridd cancersjukdom.

Fentanylplåster har sin plats hos patienter med cancersmärta som inte kan ta tabletter. Fentanyl är dock inte lämpligt för dostitrering. Risken för toleransutveckling med fentanyl är stor, vilket leder till högre doser med ökade biverkningar såsom trötthet som följd.

Hos patienter vars cancersjukdom har ett stillsamt förlopp finns indikation för behandling med tramadol, som ger lindring också för smärtor med neuropatiskt inslag.

Vid snabb progress finns ofta en hög inflammatorisk aktivitet, som då bör behandlas med tillägg av NSAID eller en kortisonkur (betametason 8 mg i nedtrappningsdoser under 7–10 dagar).

Nyare forskning tyder på att det förekommer neurogena mekanismer i skelettet vid cancerväxt, vilket betyder att det finns skäl att sätta in adjuvant behandling med antidepressiva eller antiepileptika tidigt, se Neuropatisk smärta.

Strålbehandling ger ofta god smärtlindring.

Rekommenderade läkemedel för behandling av cancersmärta

Läkemedel	1:a-handsval	2:a-handsval	3:e-handsval	Kommentar
Paracetamol och NSAID	paracetamol	Icke-selektiva NSAID	COX-2-hämmare	Smärta vid skelettmetastaser svarar bra på NSAID.
Opioider	morfin, oxikodon, hydromorfon, tapentadol, fentanylplåster, buprenorfinplåster.	Opioider ordinerade av specialister: fentanyl sublingualt, metadon.	-	Vid svår smärta rekommenderas frikostighet med iv morfin/oxikodon eftersom tablett-behandling tar 30–45 min innan full effekt.
Antidepressiva	amitriptylin/duloxetin	venlafaxin	-	Vid cytostatika-inducerad neuropatisk smärta används duloxetin.
Antiepileptika	gabapentin	pregabalin	karbamazepin	
Kortikosteroider	betametason	prednisolon	dexametason	Smärta vid skelettmetastaser svarar bra på kortison.
Bisfosfonater	pamidronsyra	zoledronsyra	-	Specialistbehandling. Övervägs vid skelettmetastaser.
Övriga	lidokainplåster	ketamin	-	Ketamin är en specialistbehandling.

Rekommendationerna i detta kapitel bygger på riktlinjer från European Association for Palliative Care (577), European Pain Federation Task Force on Cancer (782) och andra internationella riktlinjer/rekommendationer (783-785).

Fibromyalgi och andra typer av nociplastisk smärta

Fibromyalgi är ett exempel på nociplastisk smärta. Nedanstående farmakologiska åtgärder kan vidtas vid alla typer av nociplastisk smärta (744).

Behandling av smärta vid fibromyalgi baseras initialt på patientundervisning och skriftlig information om fibromyalgi, sedan fysioterapi med individualiserad gradvis stegrad aktivitet (786). Behandla eventuell psykiatrisk samsjuklighet eller skriv remiss för multimodal smärtrehabilitering vid uttalad funktionsnedsättning.

För att underlätta smärtbehandling hos vuxna och för att förklara smärta orsakad av dysfunktionell smärtreglering (som smärta vid fibromyalgi) har International Society of Pain (IASP) introducerat begreppet nociplastisk smärta. Detta begrepp är relativt nytt inom smärtvärlden. Den farmakologiska behandlingen av nociplastisk smärta liknar den vid neuropatisk smärta.

Vid hög smärtintensitet kan följande prövas

Substans	Varning	Dos	Produktnamn
amitriptylin		10–30 mg till natten	generika
duloxetin	-	30–60 mg/dag	generika
pregabalin[1]		-	generika
tramadol[1]		-	generika

[1] Dessa läkemedel är förknippade med risk för missbruk och beroendeutveckling och bör användas med försiktighet. De rekommenderas under korta perioder vid ökade smärtor men inte regelbundet.

Duloxetin och pregabalin kan vid behov kombineras. Vid uttalad sömnstörning kan amitriptylin, pregabalin, 25–50 mg, eller en kombination av dessa läkemedel användas till natten.

NSAID, kortikosteroider och starka opioider har ingen plats i behandlingen av fibromyalgi.

De läkemedel som beskrivs här saknar indikation för fibromyalgi, men används i klinisk praxis. Behandlingseffekterna är varierande. En minoritet av patienterna får mycket god effekt av läkemedel medan effekten hos flertalet är relativt blygsam och kortvarig, eller ingen alls. Insatta läkemedel ska alltid följas upp och vid bristande effekt ska läkemedlen sättas ut. Nedanstående rekommendationer ges av European League Against Rheumatism och i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation (744, 786), se Läkemedel vid långvarig smärta hos barn och vuxna – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Den farmakologiska behandlingen av nociplastisk smärta liknar den vid neuropatisk smärta, det vill säga SNRI och gabapentinoider, medan opioider, förutom tramadol, bör undvikas.

Rekommendationer:

- Individualisera smärtbehandlingen till varje patient och behandla psykologiska symtom vid psykiatrisk samsjuklighet eller skriv remiss för multimodal smärtrehabilitering vid uttalad funktionsnedsättning (786).
- Vid sömnstörningar övervägs lågdos amitriptylin (10–30 mg till natten), vilket kan kombineras med låg dos pregabalin (25–50 mg) till natten (786).
- Vid smärtor med hög intensitet övervägs duloxetin (30–60 mg/dag) och pregabalin, vilket kan ges ensamt eller kombineras. Ingen indikation för NSAID finns för behandling av fibromyalgi (786).
- Tramadol kan prövas vid svår fibromyalgi, men med försiktighet på grund av risk för beroendeutveckling (786).

Långvarig ryggsmärta

Långvarig ryggsmärta är ofta förknippad med psykosociala problem och nedsatt funktion. Icke-farmakologiska åtgärder som kan övervägas är anpassad fysisk aktivitet, se Fyss, TENS, akupunktur och rökstopp. Syftet med läkemedels-behandling vid ryggsmärta är att möjliggöra andra åtgärder, till exempel fysioterapi. De långsiktiga effekterna av enbart läkemedelsbehandling är mycket begränsade.

Läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling bör utformas utifrån aktuella smärtmekanismer, se respektive avsnitt Nociceptiv smärta, Neuropatisk smärta och Fibromyalgi och andra typer av nociplastisk smärta.

NSAID/paracetamol ska inte ges slentrianmässigt. Opioider är aldrig förstahandsval. Vid behov ges behandling av samsjuklighet, till exempel smärttillstånd i andra lokaler eller ångest/depression.

Psykologiska och sociala åtgärder

Följande åtgärder kan vara aktuella:

- Åtgärder på arbetsplatsen, vid behov i samråd med företagshälsovård.
- Samverkan med Försäkringskassan eller Arbetsförmedlingen.
- KBT i öppenvård.
- Kuratorsstöd.

När tillståndet kräver mer omfattande beteendeförändringar och acceptans för den uppkomna situationen rekommenderas multimodal smärtrehabilitering.

Rekommendationerna i detta kapitel bygger på Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation (744), se Läkemedel vid långvarig smärta hos barn och vuxna – behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Knä- och höftartros

Förstahandsval

Grunden för behandling av knä- och höftartros är information, fysisk aktivitet i samråd med fysioterapeut och viktreduktion vid behov, till exempel genom deltagande i artrosskola. Detta erbjuds alla patienter. För artros i övriga perifera leder är det vetenskapliga underlaget inte tillräckligt stort för att dra säkra slutsatser om nyttan. Erfarenhetsmässigt kan dock fysisk aktivitet ha positiv effekt även vid artros i andra leder. För detaljerade rekommendationer om fysisk aktivitet vid artros, se Fyss.se.

Personer med knä- eller höftartros har även en förhöjd risk för tidig död i hjärt- och kärlsjukdom, och överdödligheten ökar med graden av nedsatt ledfunktion. Därför är det viktigt att behandla de riskfaktorer som går att påverka, exempelvis högt blodtryck, höga blodfetter, rökning, övervikt och låg fysisk aktivitet.

Andrahandsval

Om förstahandsvalet är otillräckligt adderas behandling med läkemedel och/eller annan icke-farmakologisk behandling, enligt nedan.

Läkemedelsbehandling

Substans	Varning	Administreringssätt	Produktnamn	Kommentar
paracetamol[1]	-	tablett	generika	-
ibuprofen[2]		tablett	generika	-
naproxen[2]		tablett	generika	-
ketoprofen[3]	-	gel	generika,	ej förmånsberättigat
metylprednisolon	-	intraartikulärt	Depo-Medrol	endast knäartros, ej höft
triamcinolon	-	intraartikulärt	Kenacort-T, Lederspan, Trica	endast knäartros, ej höft

[1] Max 1 g x 3 dagligen hos äldre.

[2] NSAID är riskläkemedel för äldre, se Nociceptiv smärta. Diklofenak ska undvikas på grund av miljöbelastning och högre risk för hjärt-kärlhändelser jämfört med övriga alternativ.

[3] Vid artros i knä. Observera att kontraindikation är exponering av solljus, även soldis, samt UV-ljus från solarium under behandling och två veckor efteråt, på grund av risken för fotosensitivitetsreaktioner.

Alternativen ovan är väsentligen likvärdiga. NSAID har generellt bättre effekt på artrossmärtan än paracetamol, men behandlingen begränsas på grund av risken för biverkningar, särskilt hos äldre. Intra-/periartikulära kortikosteroider kan ges vid enstaka tillfälle, men upprepade behandlingar bör undvikas.

Icke-farmakologisk behandling

Hjälpmedel såsom käpp kan prövas. TENS och elektroakupunktur har en viss smärtlindrande effekt vid knäartros.

Om ovanstående behandlingar är otillräckliga

Remiss till ortoped för ställningstagande till kirurgisk behandling.

Artros orsakas av en förändrad balans i den naturliga broskomsättningen. Bakomliggande faktorer som ökar risken för artros är ålder, övervikt, hård mekanisk belastning och rökning (787). Den ärftligt betingade risken är dock betydande (787, 788). Behandlingsmässigt bör riskfaktorer som rökning och övervikt elimineras, muskelträning inledas, vid behov ges smärtstillande läkemedel och när svåra ledskador medför funktionsnedsättningar kan ortopediska ingrepp bli aktuella. Behandlingen brukar delas in i grundbehandling, tilläggsbehandling och kirurgisk behandling. Alla patienter med artros ska erbjudas grundbehandling och tilläggsbehandling adderas när grundbehandling är otillräcklig. Cirka 10–15 % av patienterna med knä- eller höftartros beräknas behöva ledplastikoperation under sin livstid. För de flesta patienter är åtgärder som träning, information och viktreduktion oftast tillräckliga. Artrossmärtan räknas som en kronisk smärta av nociceptiv typ.

Grundläggande behandling

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer bör alla patienter med knä- och höftartros få skriftlig och muntlig information om sjukdomen och behandlingen, se Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar, Socialstyrelsen.se.

Man ger råd om olika sätt att avlasta leden, ergonomi, lämpliga fysiska aktiviteter och balans mellan vila och aktivitet. Patienter med övervikt informeras om betydelsen av viktreduktion samt ges allmänna råd angående kost och motion.

Fysisk träning

Av de olika insatserna vid knä- och höftartros ges i Socialstyrelsens nationella riktlinjer högst prioritet för långvarig fysisk träning, se Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar, Socialstyrelsen.se.

Fysisk träning minskar smärtan och ökar funktionen i större omfattning än vad som brukar redovisas i studier av läkemedelsbehandling. Träningen har bäst effekt om den är handledd av fysioterapeut eller motsvarande, landbaserad och individualiserad (788, 789). Träningen inriktas på styrkeövningar och träning som förbättrar muskelstabiliteten i syfte att bygga upp muskler som kan skydda leden vid belastande moment. Ett vanligt upplägg är att dagliga hemövningar kombineras med träning hos fysioterapeut. En metaanalys har visat att effekten är störst vid övervakad träning tre gånger per vecka (790).

Viktminskning

Viktnedgång rekommenderas hos patienter med övervikt och samtidig knä- eller höftartros (791). Viktnedgång har effekt på smärta och livskvalitet, medan effekten på funktion inte är helt klarlagd (792).

Tilläggsbehandling

I de fall information, anpassad fysisk aktivitet och viktreduktion enligt ovan inte ger tillfredsställande resultat kan smärtstillande behandling och olika hjälpmedel ges som tillägg. Om inte detta är tillräckligt kan ortopediska ingrepp bli aktuella.

Läkemedelsbehandling

Paracetamol

Behandling med paracetamol kan användas som vid andra nociceptiva smärtor. Paracetamol ger en liten effekt på smärta vid artros, men ingen eller obetydlig effekt på funktionsnedsättningen (793, 794).

NSAID

NSAID ger en liten-måttlig smärtlindring och funktionsförbättring (788, 791). På grund av högre risk för allvarliga biverkningar med NSAID bör dock användningen vara begränsad, särskilt hos äldre. Intermittent behandling bör övervägas. NSAID i gelform har prioritet 6 i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar (788). Vid artros i knä ger diklofenakgel troligen en något högre andel personer som upplever minst 50-procentig smärtreduktion jämfört med placebo. Möjligen gäller detta även topikalt ketoprofen. Diklofenak är dock miljöbelastande.

Intraartikulära kortikosteroider

Intraartikulär injektion av kortikosteroid har prioritet 7 vid knäartros enligt Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar, Socialstyrelsen.se.

Behandling med triamcinolon eller metylprednisolon kan ge symtomlindring under några veckor (788). Evidens för långtidseffekt saknas. Behandlingen kan ges vid

enstaka tillfälle men upprepade behandlingar bör undvikas. Intraartikulär injektion i höften har ingen eller kortvarig effekt på smärta.

Tramadol

Tramadol ger en liten effekt på smärta och funktion jämfört med placebo, men av osäker klinisk betydelse (795).

Starka opioider

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av starka opioider vid artros är otillräckligt (788).

Glukosamin, kondroitin och hyaluronsyra

Glukosamin är ett kroppseget ämne som utgör en av byggstenarna i kroppens brosk och ledvätska. Godkända glukosaminer i Sverige är salter i form av hydroklorid eller sulfat. Glukosaminhydroklorid har ingen effekt på smärta eller funktion jämfört med placebobehandling (796). Det finns inte heller någon säker fördel med glukosaminsulfat jämfört med placebo. Det finns inte heller belägg för att glukosamin påverkar sjukdomsprocessen vid artros.

Hyaluronsyra är ett ämne som förekommer naturligt i bland annat ledbrosk och ledvätska (788). Ämnet är viktigt för ledbroskets struktur och ger ledvätskan en seg konsistens. Vid artros tror man att halten hyaluronsyra sjunker i ledvätskan, vilket förändrar ledvätskans molekylvikt. Därmed skulle ledvätskans förmodat skyddande effekt kunna avta, med smärta, ledstelhet och funktionsnedsättning som följd. Behandling med hyaluronsyra innebär att ämnet injiceras i leden. Hyaluronsyra har liten eller ingen effekt på smärta eller ledfunktion jämfört med placebobehandling. Ledinjektion av hyaluronsyra anges som icke-göra enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer, då riskerna med åtgärden är större än nyttan (788).

Kondroitin är en mukopolysackarid som finns i broskvävnad (797). Dess struktur påminner om hyaluronsyra men polymerkedjorna är kortare. Kondroitin har ingen effekt vid artros (787, 793, 798, 799).

Kondroitin omnämns inte i de nationella riktlinjerna från Socialstyrelsen, men något läkemedel som innehåller kondroitin finns för närvarande inte på marknaden i Sverige.

Läkemedel som innehåller glukosaminer och hyaluronsyra omfattas inte av läkemedelsförmånen.

Icke-farmakologisk behandling

Vid knäartros har TENS och elektroakupunktur låg prioritet i Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Se [Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar, Socialstyrelsen.se](#).

Övriga åtgärder

Personer med artros i knä eller höft har en förhöjd risk för tidig död i hjärt- och kärlsjukdom, och överdödligheten ökar med graden av nedsatt ledfunktion (788). Det är därför viktigt att åtgärda eventuella riskfaktorer såsom högt blodtryck, höga blodfetter, rökning, övervikt och låg fysisk aktivitet.

Reumatiska sjukdomar

NSAID

Substans	Varning	Produktnamn
ibuprofen		generika
naproxen		generika

Alternativen ovan är likvärdiga. Långverkande beredningar till natten (Brufen Retard) är lämpliga behandlingsformer till patienter med reumatisk artritsjukdom där morgonstelhet och smärta är ett problem.

Diklofenak är ej med på REK-listan på grund av miljöbelastning och högre risk för hjärt-kärlhändelser jämfört med övriga alternativ. **Diklofenak ska undvikas**.

NSAID bör undvikas vid njur- och/eller hjärtsvikt. Förutom möjligen naproxen är behandling med NSAID förenat med en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke. Detta bör särskilt beaktas hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser. Lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid bör eftersträvas.

Behandling med NSAID innebär även en ökad risk för gastrointestinal blödning. Om behandling inte kan undvikas hos patienter med ökad risk för gastrointestinal blödning bör tillägg av protonpumpshämmare övervägas.

Äldre patienter

Eftersom behandling med NSAID är förenad med risk för njurpåverkan och hjärtsvikt, en ökad risk för kardiovaskulära händelser och risk för gastrointestinal blödning bör låg dos och kort behandlingstid (1–2 veckor) eftersträvas hos äldre patienter. Särskild försiktighet bör iakttas hos de mest sköra äldre – läs mer på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka äldre, Region Uppsala.se.

Kortikosteroider

Vid misstänkt nydebuterad reumatisk sjukdom bör perorala kortikosteroider endast ordineras av specialist inom området. Undantag är polymyalgia reumatika (PMR) och jättecellsarterit (GCA, tidigare benämnt temporalisarterit).

Peroral behandling

Substans	Produktnamn
prednisolon	generika

Intraartikulär behandling

Substans	Produktnamn
metylprednisolon	Depo-Medrol
triamcinolon	Kenacort-T, Lederspan, Trica

Indikation för behandling med perorala kortikosteroider utanför den reumatologiska specialistvården är framför allt vid PMR och GCA. Perorala steroider ska inte ges till patienter med oklar inflammation eller i väntan på remiss till reumatologen, till exempel vid frågeställning om reumatoid artrit. Använd då NSAID eller intraartikulära kortikosteroider i värst drabbad led och meddela detta på remissen. Perorala steroider omöjliggör artritdiagnostik och kan fördröja korrekt behandling.

Dosering

Vid polymyalgia reumatika inleds behandling med prednisolon 15–20 mg/dag. Utvärdera klinik och CRP/SR efter tre dagar innan fortsatt behandling och nedtrappning.

Vid jättecellsarterit inleds behandling med prednisolon 40–60 mg/dag och kontakt tas med reumatologkonsult Akademiska sjukhuset för att gemensamt planera den fortsatta handläggningen, enligt vårdförlopp-GCA. Diagnosen ska alltid fastställas med biopsi av a temporalis och/eller ultraljud över kärlen. Vid synpåverkan, överväg iv SoluMedrol 500–1 000 mg i tre dagar, vilket innebär att patienten bör slutenvårdas, följt av prednisolon per os 60 mg/dag.

NSAID

NSAID ger symtomatisk smärtstillande effekt och minskar stelhet. Ingen säker skillnad i effektivitet mellan olika NSAID har påvisats. Däremot visar klinisk erfarenhet att hos enskilda patienter kan variationer förekomma.

Äldre patienter kan ha åldersbetingade organförändringar som medför ökad risk för biverkningar vid läkemedelsanvändning. Dessa förändringar är inte alltid kliniskt manifesta, men kan leda till en ökad känslighet för läkemedel. NSAID bör inte ges till patienter med svår leversvikt eller till patienter med njursvikt, och inte heller till patienter med hjärtsvikt. Äldre patienter har också en ökad risk för gastrointestinal blödning och perforation. Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder även på att användning av COX-2-hämmare och NSAID, särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling, kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser, till exempel hjärtinfarkt eller stroke (800-805). Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör därför behandlas med NSAID endast efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (till exempel hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Bland de icke-selektiva NSAID förefaller diklofenak vara förenat med en något högre risk för hjärt-kärlhändelser och är kontraindicerat hos patienter med hjärtsvikt NYHA klass II–IV, ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom (806). Naproxen tycks medföra lägst risk i detta sammanhang, följt av ibuprofen/dexibuprofen (800-805). I doser över 2 400 mg/dag (ibuprofen) och 1 200 mg/dag (dexibuprofen) tycks dock risken för hjärt-kärlhändelser för ibuprofen vara densamma som för diklofenak (807). I jämförelse med andra COX-2-hämmare är celecoxib förenat med mindre risk för kardiovaskulära händelser (804, 808). Risken för gastrointestinala biverkningar är lägre med celecoxib jämfört med naproxen. Den smärtlindrande effekten är troligen lite högre för naproxen än för celecoxib hos patienter med inflammatorisk sjukdom. Etoricoxib har inte lika god dokumentation på hjärtkärlbiverkningar.

Samtliga NSAID är behäftade med en ökad risk för gastrointestinal blödning. Om behandling inte kan undvikas hos patienter med ökad risk för gastrointestinal blödning bör tillägg av protonpumpshämmare ges. Behandling med selektiva COX-2-hämmare är behäftade med lägre risk för gastrointestinal blödning än icke-selektiva NSAID (809, 810), men ingen skillnad har setts om behandling med icke-selektiva NSAID kombineras med protonpumpshämmare (808). Behandling med en selektiv COX-2-hämmare i kombination med protonpumpshämmare tycks reducera risken för gastrointestinal blödning ytterligare jämfört med enbart behandling med en selektiv COX-2-hämmare (809, 810).

Diklofenak är svårnedbrytbart i miljön, toxiskt, har potential att ansamlas i djur och växter, och elimineras i liten utsträckning i reningsverk (140, 518). Ibuprofen och naproxen elimineras dock i hög utsträckning. Priserna är jämförbara.

Steroider

Korttidsbehandling vid inflammatorisk ledsjukdom kan ges enligt samma förslag som vid Akut gikt.

Vid misstänkt nydebuterad reumatisk sjukdom bör dock kortikosteroider ordineras av specialist inom området eller i nära kontakt med specialist inom området. Undantag är polymyalgia reumatika (PMR) och jättecellssarterit (GCA, tidigare benämnt temporalisarterit).

Vid polymyalgia reumatika inleds behandling med prednisolon 15–20 mg/dag (811). Utvärdera klinik och CRP/SR efter tre dagar innan fortsatt behandling och nedtrappning.

Vid jättecellsarterit inleds behandling med prednisolon 40–60 mg/dag (812) och kontakt tas med reumatologkonsult Akademiska sjukhuset för att gemensamt planera den fortsatta handläggningen, enligt vårdförlopp-GCA (813). Diagnosen ska alltid fastställas med biopsi av a temporalis och/eller ultraljud över kärlen. Vid synpåverkan, överväg iv SoluMedrol 500–1 000 mg i tre dagar, vilket innebär att patienten bör slutenvårdas, följt av prednisolon 60 mg/dag po (812).

Akut gikt

Förstahandsval

Substans	Varning	Produktnamn
ibuprofen		generika
naproxen		generika

Alternativen ovan är likvärdiga. Ge maximal dygnsdos enligt Fass.se. Diklofenak är ej med på REK-listan på grund av miljöbelastning och högre risk för hjärt-kärlhändelser jämfört med övriga alternativ. Diklofenak ska undvikas.

NSAID bör undvikas vid njur- och/eller hjärtsvikt. Behandling med NSAID är förenat med en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke. Detta bör särskilt beaktas hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser. Lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid bör då eftersträvas.

Behandling med NSAID innebär även en ökad risk för gastrointestinal blödning. Om behandling inte kan undvikas hos patienter med ökad risk för gastrointestinal blödning bör tillägg av protonpumpshämmare övervägas.

Om NSAID är olämpligt

Nedanstående alternativ är likvärdiga. Val av behandling styrs av komorbiditet och övrig medicinering.

Intraartikulär behandling med kortikosteroid

Substans	Kommentar	Produktnamn
triamcinolon	Vid monoartrit, för att undvika systemeffekter	Kenacort-T, Lederspan, Trica

Peroral behandling med kortikosteroid

Substans	Produktnamn
prednisolon	generika

Intraartikulära injektioner i afficerad led vid akut gikt har snabbare effekt och mindre risk för biverkningar. Vid peroral behandling med prednisolon vid akut giktattack ges först 20–30 mg/dag i 3–4 dagar, efterföljt av nedtrappning och utsättning inom 1–2 veckor. Prednisolon är olämpligt vid misstanke om pågående infektion.

Kolkicin

Substans	Varning	Produktnamn

kolkicin Colrefuz

Kolkicin ges först som uppladdningsdos 1 mg följt av 0,5 mg en timme senare. Därefter ska inget ytterligare kolkicin ges de närmaste 12 timmarna. Därefter kan 0,5 mg ges var 8:e timme tills den akuta attacken har upphört, men doseringen behöver justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (halverad dos vid eGFR < 50 mL/min/1,73 m^2, eller ökat dosintervall till varannan eller var tredje dag vid eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2). Mer än totalt 6 mg bör inte ges. Efter att behandlingen har avslutats ska en ny behandling inte påbörjas förrän tidigast efter tre dygn. Hos patienter med eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2 bör kortikosteroidbehandling föredras framför kolkicin.

Observera att kolkicin är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion som behandlas med en hämmare av transportproteinet P-gp (P-glykoprotein) eller en stark CYP3A4-hämmare, se Fass.se. Hos patienter med normal njur- och leverfunktion som behandlas med P-gp-hämmare eller en stark CYP3A4-hämmare kan dosen behöva justeras, se Fass.

Övriga läkemedel

Kanakinumab (Ilaris) är en IL-1β-hämmare som kan övervägas för symtomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker av giktartrit, minst tre attacker under de senaste 12 månaderna, hos vilka NSAID och kolkicin är kontraindicerade, inte tolereras eller inte ger adekvat effekt, och hos vilka upprepade kurer med kortikosteroider inte är lämpliga. Detta läkemedel ingår inte i högkostnadsskyddet och bör endast förskrivas av specialist inom reumatologi eller internmedicin. Även IL-1α,β-hämmaren anakinra (Kineret) kan vara ett alternativ, men ska hanteras av specialist inom området.

Levnadsvanor

Det metabola syndromet med övervikt, diabetes, hypertoni, hyperlipidemi samt ohälsosamma mat- och dryckesvanor, särskilt öl, ökar kraftigt risken för giktartrit. Läkemedel som är vanliga i denna grupp, till exempel diuretika, ökar risken ytterligare. Det är därför viktigt att levnadsvanor efterfrågas och diskuteras med patienter som söker för gikt, liksom genomgång av patientens övriga läkemedel.

Det finns flera alternativa behandlingar för det akuta giktanfallet som alla är effektiva (814), och dessa redovisas nedan. Beakta bland annat patientens ålder, njurfunktion, eventuell annan sjukdom samt övrig medicinering före val av behandling.

NSAID

NSAID har god effekt vid akut gikt (814). Traditionellt har indometacin varit ett förstahandsval, men även andra NSAID har uppvisat effekt vid akut giktanfall, och indometacin har aldrig bevisats vara bättre (815). Diklofenak bör undvikas på grund

av högre risk för hjärt-kärlhändelser jämfört med övriga alternativ (806). Det är även svårnedbrytbart i miljön, toxiskt, har potential att ansamlas i djur och växter, och elimineras i liten utsträckning i reningsverk (140). Ibuprofen och naproxen elimineras dock i hög utsträckning. Priserna är jämförbara. Etoricoxib har i studier uppvisat samma effekt som indometacin och kan möjligen vara ett alternativ om icke-selektiva NSAID är olämpliga.

Glukokortikoider

Vid monoartrit, eller behov av att undvika systembiverkningar, kan intraartikulär injektion vara att föredra. Intraartikulär injektion av glukokortikoider vid gikt har utvärderats i endast en observationsstudie av 19 patienter med triamcinolon givet i en eller ett par drabbade stora leder (816). Det finns dock en stor klinisk erfarenhet och sådan behandling är därför ett alternativ om NSAID är olämpliga (815, 817). Kortikosteroider givna systemiskt som korttidsbehandling har utvärderats i några studier av låg kvalitet (818, 819), tycks ha jämförbar effekt med NSAID, och är ett annat alternativ. Prednisolon 20-30 mg/dag ges peroralt i 3-4 dagar efterföljt av nedtrappning till utsättning inom 1–2 veckor (820). Vid problem tas kontakt med reumatolog. Prednisolon är olämpligt vid misstanke om pågående infektion och kan även medföra stegrade glukosnivåer vid diabetes (814).

Kolkicin

Kolkicin har god effekt vid akut gikt (814). Kolkicin ges först som uppladdningsdos 1 mg följt av 0,5 mg en timme senare. Därefter ska inget ytterligare kolkicin ges de närmaste 12 timmarna. Om fortsatt behov föreligger kan 0,5 mg ges var 8:e timme tills den akuta attacken har upphört, men doseringen behöver justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (halverad dos vid eGFR < 50 mL/min/1,73 m^2, eller ökat dosintervall till varannan eller var tredje dag vid eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2). Mer än totalt 6 mg bör inte ges. Efter att behandlingen har avslutats ska en ny behandling inte påbörjas förrän tidigast efter 3 dygn. Hos patienter med eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2 bör kortikosteroidbehandling föredras framför kolkicin.

Interleukinhämmare

Kanakinumab (Ilaris) är en IL-1β-hämmare som är indicerad för symtomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker av giktartrit (minst tre attacker under de senaste 12 månaderna), hos vilka NSAID och kolkicin är kontraindicerade, inte tolereras eller inte ger adekvat effekt, och hos vilka upprepade kurer med kortikosteroider inte är lämpliga (814). För närvarande ingår inte detta läkemedel i högkostnadsskyddet. Detta läkemedel bör endast förskrivas av specialist inom reumatologi eller internmedicin.

Anakinra (Kinemet) är en IL-1α,β-hämmare som inte är godkänd för behandling av gikt. Den har dock prövats i mindre randomiserade kliniska prövningar (821, 822),

och det finns god klinisk erfarenhet. Läkemedlet bör hanteras av specialist inom området.

Giktprofylax

Förstahandsval

Substans	Produktnamn
allopurinol[1]	generika

Vid intolerans mot allopurinol

Substans	Produktnamn
febuxostat	generika, t ex Adenuric
probenecid	Probecid[2]

[1] HLA-B*5801 är kopplad till risk för att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys. Frekvensen av HLA-B*5801-allelen varierar mellan etniska populationer och är upp till 20 % i den hankinesiska populationen, 8–15 % hos thailändare, cirka 12 % bland koreaner och 1–2 % hos personer med japanskt eller europeiskt ursprung. Screening för HLA-B*5801 bör övervägas innan behandling med allopurinol påbörjas hos patientundergrupper där prevalensen av denna allel är känd för att vara hög.

[2] Probenecid kan även användas som tilläggsbehandling till allopurinol om uratsänkning < 360 µmol/L inte uppnås.

Behandling bör understödjas av antiinflammatorisk behandling med NSAID eller med kolkicin under de första 3–6 månaderna då förändring av urinsyranivån kan utlösa nya attacker (814). Kolkicin doseras 0,5 mg 1–2 gånger dagligen. P-urat < 360 µmol/L, eller < 300 µmol/L om tofi finns, bör eftersträvas för att undvika nya giktskov.

Prednisolon i dosen 5–7,5 mg/dag i 3–6 månader är ett alternativ vid intolerans eller om det är olämpligt med NSAID/kolkicin, såsom hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos äldre, sköra patienter. Beakta riskerna med långvarig steroidbehandling såsom gastrointestinala besvär, diabetes och osteoporos, och överväg osteoporosprofylax.

Överväg om urinsyranivån kan sänkas genom utsättande eller byte av diuretika, minskning av alkoholintag, viktreduktion och/eller koständring (823, 824).

Allopurinolbehandling är motiverad efter upprepade artritattacker samt vid komplikationer med tofi, njursten eller nefropati (814). Behandling bör understödjas av antiinflammatorisk behandling med NSAID eller kolkicin, eller med prednisolon vid intolerans eller kontraindikation mot NSAID/kolkicin, under de första 3–6 månaderna då upptitrering av allopurinol sker, se ovan. När behandlingen med allopurinol ska startas rekommenderas en låg initialdos, 100 mg dagligen, och därefter en gradvis upptrappning med 100 mg i taget för att undvika nya giktattacker (825). I lindriga fall

ges 100–200 mg dagligen. I moderata fall ges 300–600 mg dagligen. I svåra fall kan doser upp till 700–900 mg dagligen erfordras. Upp till 300 mg kan ges i engångsdos, högre doser bör delas över dagen. Dosen måste reduceras vid nedsatt njurfunktion.

Allopurinol motverkar inaktiveringen av azatioprin (Azatioprin, Imurel) och merkaptopurin (Purimmun, Puri-nethol, Xaluprine) (825). Dosen av dessa preparat måste därför reduceras för att inte irreversibel benmärgshämning ska uppstå.

Febuxostat är liksom allopurinol en xantinoxidashämmare som är ett alternativ till allopurinol vid biverkningar av det senare (814, 826). Kostnaden är högre och det subventioneras endast till patienter som inte tolererar allopurinol eller där detta är kontraindicerat.

Ett annat alternativ till allpurinol är probenecid, som hämmar reabsorbtionen av urinsyra i tubuli och kan användas vid kontraindikation mot, eller biverkningar av, allopurinol (814). Probenecid kan också användas som tilläggsbehandling till allopurinol om uratsänkning till < 360 µmol/L inte uppnås med enbart allopurinol. Rekommenderad dosering är ½ tablett à 500 mg 2 gånger dagligen första veckan och därefter 1 tablett 2 gånger dagligen, vilket är den normala underhållsdosen. Dosen kan höjas till 1 tablett 4 gånger dagligen om det inte föreligger nedsatt njurfunktion. Läkemedlet har successivt avtagande effekt med sjunkande njurfunktion och är verkningslöst vid eGFR < 50 mL/min/1,73 m^2. Probenecid bör undvikas vid njurstenssjukdom och är kontraindicerat vid svåra njurskador. För att motverka utfällning av urinsyra i urinvägarna är det av betydelse att diuresen hålls hög, med en rekommendation till patienten om att dricka 2–2,5 liter dagligen. Alkalinisering kan minska risken för stenutfällning ytterligare genom att man sätter in bikarbonat (ej vid hjärtsvikt eller hypernatremi). Ett pH i urin på > 6,0 eftersträvas. Observera att probenecid interagerar med flera vanliga läkemedel, till exempel paracetamol, se Fass.

Tandvård

Kariesprofylax

Basprofylax

I allmänhet bör borstning utföras två gånger dagligen, minst två minuter varje gång och med två cm applicerad tandkräm.

Produkt	Fluorhalt	Kommentar
Fluortandkräm	1 000–1 500 ppm	Alla kommersiella fluortandkrämer
Duraphat tandkräm	5 000 ppm	För högriskpatienter, ex muntorrhet

Tilläggsprofylax

Substans	Beredningsform
fluor	lösning 0,2 %

Ges inom läkemedelsförmånen vid kariesbehandling eller när muntorrheten orsakas av läkemedelsbehandling.

Den kariesförebyggande effekten av att använda fluorinnehållande sugtabletter eller tuggummi som tilläggsbehandling är bristfälligt undersökt.

Basprofylax

Karies drabbar tandens hårdvävnad på grund av att bakteriella plack på tandytan ger upphov till syrabildning (454). Fluor hämmar upplösningen av emalj i samband med kariesangrepp genom att minska demineraliseringen och samtidigt förstärka remineraliseringen av skadad emalj. Fluor minskar också syraproduktionen hos bakterier och reducerar bakteriernas förmåga att uthärda den sura miljö de själva är orsak till. Det finns gott stöd för att egenvård med daglig tandborstning med fluortandkräm samt undvikande av frekventa mellanmål minskar risken för karies (827). Borstning bör utföras två gånger dagligen, minst två minuter varje gång och med två cm applicerad tandkräm (454). Tandkrämer med högre fluorkoncentration, 1 500 ppm fluor, ger bättre effekt än tandkrämer med 1 000 ppm. Tandkrämer med 500 ppm har ingen dokumenterad effekt på kariessjukdomen. Vid ökad kariesrisk såsom vid muntorrhet eller om hög kariesaktivitet föreligger och andra fluorpreparat inte gett önskad effekt kan fluortandkräm med hög halt fluor (5 000 ppm) användas.

Tilläggsprofylax

Grupper med speciell risk för att utveckla karies rekommenderas tilläggsprofylax med fluor (827, 828). Fluorsköljning dagligen har förebyggande effekt. En halt motsvarande 0,2 % fluor bör användas, då lägre koncentrationer har betydligt sämre effekt. Den kariesförebyggande effekten av att använda fluorinnehållande sugtabletter eller tuggummi är bristfälligt undersökt.

Muntorrhet

Regelbunden kontakt med tandläkare eller tandhygienist bör alltid erbjudas till patienter med muntorrhet för förebyggande individanpassade åtgärder.

Vid muntorrhet

Produktnamn	Beredningsform	Övrig information
Saliversättningsmedel APL munhålelösning 0,02 % med natriumfluorid	munhålelösning	Se ATL
generika	fuktgel, fästtablett, munskölj, munspray, sugtabletter och tuggummi	receptfritt
Proxident muntork	-	salivstimulerande och smörjande, receptfritt

Vid rengöring och krustbildning

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Övrig information
bromhexin	oral lösning	generika, t ex Bisolvon	receptfritt

Bromhexinlösning droppas på kompress och baddas växelvis med vatten på krustor och hårt slem.

Adekvat salivproduktion är en förutsättning för god munhälsa och verkar skyddande mot skadliga ämnen från bland annat mikroorganismer (454). Det är väsentligt att bibehålla en fuktig miljö i munhålan, något som ofta enklast uppnås genom tillförsel av vanligt kranvatten. Behandling av muntorrhet sker genom salivstimulering och saliversättning med olika medel. Svår muntorrhet kan lindras med olika saliversättningsmedel som sätts in på individuella indikationer. Sådana produkter innehåller proteiner som normalt finns i saliv, såsom lysozym, lactoferrin och peroxidas, vilka har antimikrobiell verkan mot en mängd bakterier, virus och svampar in vitro. Den kliniska effekten av dessa behandlingar är bristfälligt dokumenterad, och det finns inga belägg för relevanta skillnader mellan olika produkter. Det kan vara lämpligt för den enskilda patienten att pröva sig fram. Det är viktigt att man väljer ett preparat som är sockerfritt. Erfarenhetsmässigt fungerar bromhexin bra vid rengöring av krustor och hårt slem.

Smärtlindring

Korttidsbehandling vid smärtande sår i munhålan – afte, herpes och bitsår

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Övrig information
bensydamin	munsköljvätska	Andolex	-
bensydamin	munhålespray	Bertolix	receptfritt, ej förmån
bensydamin	sugtablett	Zyx	receptfritt, ej förmån

Vid sveda av alkoholinnehållet i Andolex och Bertolix kan Zyx prövas.

Munvård på smärtande slemhinnor inför måltid och före munhygien – kort duration

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Övrig information
lidokain	munsköljvätska	Lidokainhydroklorid APL munsköljvätska 5 mg/mL i Oral Cleaner	Se ATL

Lokalt på smärtande välavgränsade sår

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Övrig information

lidokain	munhålepasta	Lidokain APL munhålepasta 5 %	Se ATL
lidokain	mixtur	Lidokain viskös, 20 mg/mL	licenspreparat

Xylocain viskös har utgått från den svenska marknaden men likvärdiga licenspreparat är tillgängliga, bland annat Lidocaine viscous 2 % lösning, Roxane Laboratories, Inc, USA.

Korttidsbehandling vid smärtande sår i munhålan – afte, herpes och bitsår

Klinisk erfarenhet och begränsade studiedata talar för att bensydamin har smärtlindrande effekt (829-831).

Munvård på smärtande slemhinnor (kort duration)

Smärtor kan lindras med topikal behandling med lokalanestetika (832-835). Evidensgraden är dock låg.

Lokalt på smärtande välavgränsade sår

Smärtor kan lindras med topikal behandling med lokalanestetika (832-835). Evidensgraden är dock låg.

Antimykotisk behandling

Substans	Beredningsform	Produktnamn
nystatin	oral suspension	generika, t ex Nystimex

Behandling med nystatin mixtur har dokumenterad effekt vid oral mukosit med samtidigt låg toxicitet (836).

Antibakteriell behandling – om tandborstning ej är möjlig

Ges endast om tandborstning ej är möjlig

Substans	Beredningsform	Produktnamn
klorhexidin	sköljvätska och munhålegel	Flux Pro klorhexidin

Effekten av behandling med essenslösningar, som Listerine och dylikt, är otillräckligt studerad.

Klorhexidin har i studier visats ha en viss preventiv effekt på uppkomst av karies hos högriskpatienter där adekvat munhygien inte fungerar eller är möjlig (837). Klorhexidin har ingen ytterligare effekt vid redan adekvat munhygien. Effekten av behandling med essenslösningar (Listerine och dylikt) är otillräckligt studerad (828).

Antiinflammatorisk behandling – vid aftös stomatit

Substans	Produktnamn
triamcinolon	Triamcinolon APL 0,1 %, munhålegel eller -pasta

Klinisk erfarenhet och begränsade studiedata talar för att triamcinolon har smärtlindrande och läkande effekt (838).

Antibiotikaprofylax inför tandingrepp

Generellt gäller att den viktigaste infektionsprofylaxen är en god munhälsa. Det stora flertalet individer behöver inte antibiotikaprofylax i samband med tandvård, men för vissa kan det vara befogat.

Antibiotikaprofylax förskrivs i regel av tandläkaren. Behandlande läkare bör informera tandläkaren i de fall där en patient kan komma att behöva antibiotikaprofylax i samband med tandvården, till exempel genom skriftlig information i form av behandlingskort.

Antibiotikaprofylax ges enligt följande:

- Patienter med gravt nedsatt immunförsvar ska ha antibiotikaprofylax vid tandextraktion, subgingival depuration (tandstensskrapning) eller dentoalveolär kirurgi. Med gravt nedsatt immunförsvar avses a) neutrofila granulocyter < 1,0 x 10^9/L, b) defekt granulocytfunktion, till exempel myelodysplastiskt syndrom, granulomatös sjukdom eller medfödd nedsatt granulocytfunktion, och, c) pågående tung immunosuppressiv behandling (cytostatika eller immunsuppressiv behandling de första månaderna efter organ- eller benmärgstransplantation eller i samband med avstötningsreaktion).
- Patienter med ökad risk för infektionskomplikationer ska ha antibiotikaprofylax vid benskadande ingrepp. Detta omfattar a) högdosstrålbehandlat käkben, och b) cancerpatienter som behandlas med eller har behandlats med benresorptionshämmande läkemedel (bisfosfonat, denosumab).
- Profylax inför tandextraktion, subgingival depuration och dentoalveolär kirurgi kan övervägas till:

- Patienter med hög risk för endokardit, definierade av European Society of Cardiology, efter individuell bedömning av ansvarig läkare.
- Patienter med nyopererad ledprotes (< 3 månader postoperativt) och samtidig förekomst av ytterligare minst tre riskfaktorer och när ingreppet inte kan skjutas upp. Med riskfaktorer avses a) dåligt nutritionstillstånd, b) BMI > 35, c) rökning, d) anemi, e) dålig munhälsa, f) om ingreppet tar lång tid, g) kronisk sjukdom med nedsatt funktion i vitala organ, h) okontrollerad systemsjukdom, i) primär eller förvärvad immunbrist, j) hög ålder, och k) American Society of Anesthesiologists (ASA) klass 3.

Antibiotikaprofylax ges i ovanstående fall enligt nedan:

Substans	Dos	Tid för administrering	Antal doser	Produktnamn
amoxicillin	2 g	1 h före behandling	engångsdos	generika

Vid penicillinallergi

Substans	Dos	Tid för administrering	Antal doser	Produktnamn
klindamycin	600 mg	1 h före behandling	engångsdos	generika

Om peroral behandling inte är möjlig

Substans	Dos	Antal doser	Produktnamn
bensylpenicillin	3 g	1–3 doser beroende på ingreppets duration	generika

Vid penicillinallergi

Substans	Dos	Antal doser	Produktnamn
klindamycin	600 mg	1–3 doser beroende på ingreppets duration	generika

För tillstånd som ej motiverar antibiotikaprofylax, se Riktlinjer för antibiotikaprofylax, FTV och Käkkirurgen, Region Uppsala.se (pdf).

Rekommendationerna baseras på Läkemedelsverkets och Stramas rekommendationer med komplettering:

Antibiotikaprofylax i tandvården - behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket.se.

Antibiotikaprofylax för att förebygga endokardit i samband med odontologiska ingrepp, Läkemedelsverket.se (pdf).

samt

Riktlinjer för antibiotikaprofylax, FTV och Käkkirurgen, Region Uppsala.se (pdf).

Bakterier från munhålefloran har identifierats som agens vid vissa fjärrinfektioner, till exempel vid infektiös endokardit och vid sepsis hos gravt immunsupprimerade

patienter (839). Djupa ledinfektioner, till exempel hos patienter med ledproteser, orsakas främst av typiska hudbakterier, som tillfälligt även kan förekomma i munhålan hos vissa individer. När barriären mellan munhålan och övriga kroppen bryts genom tuggning, olika typer av tandbehandlingar eller daglig munvård uppstår en övergående bakteriemi (spridning av bakterier till blodbanan) av bakterier från munhålan. Denna bakteriemi är beroende av munhålevävnadens inflammationsgrad och är i de flesta fall mycket kortvarig, hos 90 % av individerna kan den inte längre påvisas efter 20 minuter. Det finns inga entydiga studier som påvisar ett samband mellan bakteriemängd och risken för fjärrinfektioner. Helt frisk vävnad medför mycket liten risk för bakteriemi vid tuggning eller tandborstning. Risken för bakteriemi och lokal postoperativ infektion vid odontologiska ingrepp i frisk slemhinna är liten.

Den sammanlagda effekten av den egenvård som utförs i hemmet är sannolikt större än effekten av de ingrepp som sker i tandvården, varför antibiotikaprofylax endast rekommenderas för särskilda riskpatienter och vid ett fåtal ingrepp (839). God munhygien är grunden för all tandvård och har visats bidra till lägre antibiotikaanvändning och minskad risk för infektioner hos riskpatienter.

Syftet med antibiotikaprofylax är att förhindra fjärrinfektioner genom att åstadkomma en eliminering, alternativt en reduktion, av antalet munhålebakterier i blodbanan eller att förhindra lokal postoperativ infektion hos riskpatienter och/eller vid riskingrepp (839). De flesta individer behöver inte antibiotikaprofylax i samband med tandvård. Antibiotika ska bara ges profylaktiskt i de fall där nytta har visats eller där konsensus råder om en sådan användning. Vid några tillstånd har nyttan visats i vetenskapliga studier, väsentligen hos patienter med gravt nedsatt infektionsförsvar, där en ökad risk föreligger. Till dessa patienter rekommenderas antibiotikaprofylax vid invasiva odontologiska ingrepp som medför en hög risk för utsådd av bakterier i blodet, det vill säga tandextraktion, subgingival depuration (tandstensskrapning) och dentoalveolär kirurgi. Vidare rekommenderas antibiotikaprofylax till patienter med högdos-strålbehandlat käkben samt till cancerpatienter med pågående eller genomgången behandling med benresorptionshämmande läkemedel (bisfosfonat, denosumab). Till dessa patienter, som har en ökad risk för käkbensnekros, rekommenderas antibiotikaprofylax vid benskadande odontologiskt ingrepp, baserat främst på expertbedömningar. Profylax inför tandextraktion, subgingival depuration och dentoalveolär kirurgi kan också övervägas till patienter med nyopererad ledprotes (< tre månader postoperativt) och samtidig förekomst av ytterligare minst tre riskfaktorer och när ingreppet inte kan skjutas upp, baserat på expertbedömningar (840). Med riskfaktorer avses a) dåligt nutritionstillstånd, b) BMI > 35, c) rökning, d) anemi, e) dålig munhälsa, f) om ingreppet tar lång tid, g) kronisk sjukdom med nedsatt funktion i vitala organ, h) okontrollerad systemsjukdom, i) primär eller förvärvad immunbrist, j) hög ålder, och d) American Society of Anesthesiologists (ASA) klass 3. Detsamma gäller patienter med hög risk för endokardit, definierade av European Society of Cardiology, efter individuell bedömning av ansvarig läkare (841, 842).

Profylaktisk antibiotikabehandling bör vara så kortvarig som möjligt (839). Vid peroral administration rekommenderas tabletter amoxicillin 2 g (50 mg/kg kroppsvikt till barn). Vid penicillinallergi rekommenderas kapslar klindamycin 600 mg (15 mg/kg

kroppsvikt till barn). I båda fallen ges behandlingen som engångsdos 60 minuter före ingreppet. När parenteral administrering krävs används ofta bensylpenicillin, 3 g per dos, under högst ett dygn (1–3 doser beroende på ingreppets duration). Om det föreligger svårigheter att administrera upprepade doser kan i stället en dos ampicillin ges, på grund av den längre halveringstiden. Till penicillinallergiker ges klindamycin 600 mg per dos, 1–3 doser. Patienter som redan behandlas med lämpligt antibiotikum, som betalaktamantibiotika (bland annat penicilliner och cefalosporiner) eller klindamycin, behöver inte ytterligare tillägg av antibiotika i samband med tandläkarbesök.

Urologi

Trängningsinkontinens

Förstahandsval

Vid trängningsinkontinens bör i första hand icke-farmakologisk behandling prövas. Denna utgörs av information om blåsans funktion och dysfunktion, genomgång och eventuell förändring av dryckesvanor, liksom läkemedelsgenomgång med försök att byta ut eller ta bort läkemedel som kan påverka blåsfunktionen ogynnsamt. Till detta hör även blåsträning, bäckenbottenträning och toaletträning. Hjälpmedel provas ut individuellt. Om icke-farmakologisk behandling är otillräcklig kan farmakologisk behandling prövas framför allt hos yngre patienter.

Andrahandsval

Substans	Varning	Produktnamn
solifenacin		generika

Effekt och biverkningar bör utvärderas efter en till tre månaders behandling, utsättningsförsök kan övervägas. Ett hjälpmedel för bedömning av effekten är miktionslista. Om behandlingen ger effekt men oacceptabla biverkningar, överväg preparatbyte. Om behandlingen inte ger önskad effekt, överväg förnyad utredning beträffande bakomliggande sjukdom.

Tredjehandsval

Substans	Produktnamn
mirabegron	Betmiga

Äldre patienter

På grund av risken för antikolinerga biverkningar rekommenderas inte solifenacin till äldre patienter. Mirabegron (Betmiga) kan då vara ett alternativ. Observera att mirabegron kan höja blodtrycket. Blodtrycket bör därför kontrolleras före insättning och regelbundet under behandlingen.

Antikolinerga medel

Antikolinerga medel inhiberar detrusorkontraktionen genom att förhindra att det acetylkolin som frisätts från urotelet och efferenta nerver påverkar detrusormuskulaturen (843). Detrusormuskulaturen har M2- och M3-receptorer i kvoten 3:1 där M3-receptorerna tros stå för huvuddelen av detrusorkontraktionen. Eventuellt sker också en inhibition av sensoriska receptorer i glatt muskulatur och urotel. För samtliga antikolinerga läkemedel är en signifikant effekt jämfört med placebo visad i ett stort antal studier (844-846). De olika preparaten har varierande receptorselektivitet. Jämförande studier har dock inte visat signifikant bättre effekt eller generellt färre biverkningar för mer M3-selektiva preparat. Det finns få studier där de olika läkemedlen jämförts, vilket gör det svårt att rekommendera någon viss produkt före den andra (843, 846, 847). Såväl effekt som biverkningar är dosberoende. Depotberedningar tycks ge färre biverkningar och möjligen bättre effekt än mer kortverkande beredningsformer.

Vanligt förekommande biverkningar är i hög grad relaterade till den antikolinerga effekten, såsom muntorrhet, förstoppning och andra gastrointestinala besvär samt synrubbningar (843). Kognitiv påverkan förekommer särskilt hos äldre patienter. På grund av biverkningsrisken kan ingen farmakologisk behandling med antikolinerga medel rekommenderas till äldre patienter samt till patienter med demenssjukdom.

Effekt och biverkningar bör utvärderas efter en till tre månaders behandling. Ett hjälpmedel för bedömning av effekten är genom att föra en miktionslista, se Urologiska sjukdomar, vårdriktlinjer, Region Uppsala.se (pdf).

Om behandlingen ger effekt men oacceptabla biverkningar, överväg preparatbyte. Om behandlingen inte ger önskad effekt, överväg förnyad utredning beträffande bakomliggande sjukdom, såsom tumör i lilla bäckenet, neurologisk sjukdom, resturin.

Av de på marknaden tillgängliga medlen mot trängningsinkontinens rekommenderas i första hand solifenacin då detta har lägst pris.

β3-adrenoceptoragonist

Mirabegron (Betmiga) är en selektiv β_3-adrenoceptoragonist (848). Denna receptor finns huvudsakligen i urinblåsans detrusormuskel och verkar relaxerande, varpå urinblåsans kapacitet ökar. Mirabegron är godkänd för symtomatisk behandling av trängningsinkontinens, ökad urineringsfrekvens och/eller trängningar, som kan förekomma hos vuxna patienter med överaktiv blåsa. Till grund för godkännandet låg tre 12-veckors randomiserade, dubbelblinda studier hos patienter med överaktiv

blåsa där mirabegron jämfördes mot placebo (n ≈ 5 800). I en av dessa användes tolterodin 4 mg/dag som aktiv kontroll (n ≈ 500). Två primära effektmått användes; antal episoder av inkontinens per dygn och antal miktionstillfällen per dygn. Mirabegron i dosen 50 mg/dag medförde en statistiskt signifikant minskning av antalet episoder av inkontinens per dygn jämfört med placebo (minskning med 1,5 episoder för mirabegron jämfört med 1,1 för placebo från ett utgångsvärde på cirka 2,8 för båda grupperna). En statistiskt signifikant minskning jämfört med placebo sågs också beträffande antalet miktionstillfällen per dygn (minskning med 1,8 episoder för mirabegron jämfört med 1,2 för placebo från ett utgångsvärde på cirka 11 för båda grupperna). Tolterodin skiljde sig inte statistiskt signifikant från placebo eller mirabegron för något av effektmåtten.

I ytterligare en randomiserad, dubbelblind 12-veckorsstudie (n ≈ 2 500) jämfördes effekten av mirabegron 50 mg/dag mot placebo och tolterodin 4 mg/dag (848). Både mirabegron och tolterodin medförde en statistiskt signifikant minskning av det primära effektmåttet antal miktionstillfällen per dygn jämfört med placebo (skillnad -0,9 respektive -0,6). Mirabegron skiljde sig inte statistiskt signifikant från tolterodin.

En randomiserad, dubbelblind långtidsstudie (12 månader) där mirabegron 50 och 100 mg/dag jämfördes med tolterodin 4 mg/dag tyder på att den terapeutiska effekten bibehålls över tid (848). Inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de olika behandlingsgrupperna sågs.

De vanligaste biverkningarna av mirabegron var i genomförda studier takykardi (1,2 %) och urinvägsinfektioner (2,9 %) (848). I genomsnitt medförde behandling med mirabegron en ökad puls på cirka 1 slag/min och ett ökat systoliskt och diastoliskt blodtryck på cirka 1 mm Hg jämfört med placebo. Förmaksflimmer uppträdde hos 0,2 %. Säkerhetsprofilen vid behandling > 12 veckor är ofullständigt utredd. Förekomsten av typiska antikolinerga biverkningar såsom muntorrhet och förstoppning var lägre för mirabegron (1,7 % och 1,5 %) jämfört med tolterodin (10,4 % och 2,2 %) och i samma nivå som för placebo. Andel patienter > 65 år var i genomförda studier cirka 37 % (n ≈ 700), och andelen > 75 år var cirka 9 % (n ≈ 70).

På grund av den lägre risken för antikolinera biverkningar kan mirabegron vara ett alternativ vid intolerans mot solifenacin samt vid behandling av äldre patienter.

Avflödeshinder vid benign prostatahyperplasi (BPH)

Alfa$_1$-adrenoceptorantagonister

Substans	Produktnamn
alfuzosin	generika

5-alfareduktashämmare

Substans	Produktnamn

finasterid	generika

Behandla i sex månader, sedan utvärdering, avbryt vid utebliven effekt.

När läkemedelsbehandling är aktuell bör som regel en alfa$_1$-adrenoceptor-antagonist prövas först. Vid stor prostata (> 40 mL mätt med ultraljud) är 5-alfareduktashämmare, i första hand generiskt finasterid, ett alternativ. Endast hos patienter med måttliga besvär eller måttliga tecken på obstruktion är farmakoterapi ett behandlingsalternativ vid symtomgivande benign prostatahyperplasi. Vid lindriga besvär och okomplicerade tillstånd rekommenderas alltid exspektans. Vid kraftiga symtom bör kirurgi alltid övervägas.

Endast hos patienter med måttliga besvär eller måttliga tecken på obstruktion är farmakoterapi ett behandlingsalternativ vid symtomgivande benign prostatahyperplasi (BPH) (849, 850). Vid lindriga besvär och okomplicerade tillstånd rekommenderas alltid exspektans. Vid kraftiga symtom bör kirurgi alltid övervägas.

Tömningssymtomen vid BPH orsakas till stor del av en utflödesobstruktion, som kan indelas i två komponenter (849). Den dynamiska komponenten anses huvudsakligen medieras av noradrenalin via stimulering av alfa$_1$-adrenoceptorer i prostatas glatta muskulatur. Den statiska komponenten utgörs av den förstorade prostatakörteln. Målsättning med behandling är att minska den dynamiska obstruktionskomponenten, och att reducera prostatas storlek och därmed den statiska komponenten.

Alfa$_1$-adrenoceptorantagonister har i kontrollerade kliniska studier visat en genomsnittlig ökning av det maximala urinflödet på cirka 20-25 % (849). Den genomsnittliga förbättringen i total symtomscore var cirka 30–40 %. Inga väsentliga skillnader i klinisk effekt och biverkningar mellan olika alfa$_1$-adrenoceptorantagonister har dokumenterats i kontrollerade jämförande studier. Alfuzosin är det billigaste alternativet.

Enzymet 5-alfareduktas omvandlar testosteron till det intracellulärt aktiva dihydrotestosteron (849). Finasterid och dutasterid hämmar 5-alfareduktas och används för att minska androgeneffekterna på prostata. Prostatas storlek reduceras huvudsakligen genom minskning av körtelns epiteliala komponent. Det kan dröja sex månader innan reduktion av prostatavolym och klinisk effekt kan påvisas.

I prospektiva, randomiserade, placebokontrollerade studier medför behandling med 5-alfareduktashämmare i 2–4 år en förbättring i symtomscore på cirka 15–30 %, en minskad prostatavolym på cirka 18–28 % och ett ökat urinflöde på cirka 1,5–2 mL/s (849). Effekten tycks vara störst hos män med stora prostatavolymer (> 40 ml). I en 1-årsstudie med drygt 1 600 patienter jämfördes dutasterid med finasterid i standarddosering (0,5 mg respektive 5 mg dagligen) (851). Minskningen av prostatas storlek var identisk och endast marginella skillnader förelåg i effekten på det maximala urinflödet och övrig symtomatologi. Inga skillnader i biverkningsbilden förelåg. Dutasterid är ej förmånsberättigat till följd av betydligt högre kostnad än generiskt finasterid.

När läkemedelsbehandling är aktuell bör som regel en alfa$_1$-adrenoceptorantagonist prövas först (849). Vid stor prostata (> 40 mL mätt med ultraljud) är 5-alfareduktashämmare, i första hand generiskt finasterid, ett alternativ.

Erektil dysfunktion

Förstahandsval

Substans	Produktnamn
sildenafil	generika
tadalafil	generika
vardenafil	generika

Samtliga ovanstående läkemedel har likvärdig effekt; sildenafil och vardenafil är mer kortverkande, tadalafil mer långverkande.

Vid kontraindikation eller bristande effekt av förstahandsvalet

Substans	Produktnamn
alprostadil	Bondil, Caverject Dual, Vitaros

Som förstahandsval rekommenderas en fosfodiesterashämmare då de är enkla att administrera (852). Samtliga rekommenderade fosfodiesterashämmare tycks ha likvärdig effekt; sildenafil och vardenafil är mer kortverkande, tadalafil mer långverkande. Speciella problem föreligger dock för fosfodiesterashämmare hos patienter med hjärt-kärlsjukdom. En absolut kontraindikation är behandling med nitrater. Man bör även vara försiktig vid grav hjärtsjukdom.

Det finns ytterligare en fosfodiesterashämmare, avanafil (Spedra) (853). Avanafil är en mer selektiv hämmare av fosfodiesteras-5, vilket är den huvudsakliga enzymvarianten i corpora cavernosa. Jämförande studier mellan avanafil och andra fosfodiesterashämmare saknas, och det går därför inte att bedöma om avanafil har någon kliniskt relevant fördel. Erfarenheten av sildenafil, tadalafil och vardenafil är betydligt större.

Om behandling med fosfodiesterashämmare är olämplig eller inte fungerar, kan behandling med prostaglandin E1 intrakavernöst (Caverject), intrauretralt (Bondil) eller i krämberedning (Vitaros) prövas (852). Det finns en liten risk för priapism (854). Vid erektion som varat mer än 4 timmar måste sjukhus uppsökas för injektion av antidot (adrenalin alternativt efedrin). Caverject ska på grund av administrationssättet ges med försiktighet vid samtidig antikoagulantiabehandling.

Äldre och läkemedel

I Rekommenderade läkemedel för vuxna 2024–2025 ges inom flera områden särskilda rekommendationer för äldre patienter. Detta anges under särskilda rubriker eller som kommentarer till rekommendationerna. Särskilda rekommendationer för de mest sjuka äldre finns på Läkemedelsbehandling av de mest sjuka äldre, Region Uppsala.se.

Polyfarmaci

Antalet läkemedel per person har stadigt ökat år efter år. Det gäller särskilt äldre med många diagnoser. Man kan därför inte följa varje vårdprogram utan måste prioritera de läkemedel som ger bästa möjliga livskvalitet.

Allmänna rekommendationer

Rekommendationer:

- En säker diagnos med klar indikation för behandling är A och O.
- Ompröva pågående läkemedelsbehandling minst en gång per år: nya symtom kan bero på biverkningar.
- Pröva livsstilsåtgärder: aktivering dagtid och kvällsmat mot sömnstörning, fysioterapi vid smärtor i rörelseorganen etcetera.
- Eftersträva lägsta effektiva dos genom låg initialdos, långsam upptrappning, längre doseringsintervall.
- Utvärdera effekten inom begränsad tid: målet är en god livskvalitet.
- Avsluta läkemedelsbehandlingen om effekten uteblir.

Läkemedelsbiverkningar och olämpliga läkemedel

Vanliga läkemedelsrelaterade symtom hos äldre är yrsel, fallolyckor, trötthet, sömnstörning, muntorrhet, förstoppning, nedstämdhet, sömnrubbning, ångest och oro. För kartläggning av sådana symtom finns en validerad skattningsskala, PHASE-20 (Pharmacological Symptom Evaluation, 20 frågor), som kan användas före och efter läkemedelsgenomgång och vid förändringar i läkemedelslistan (855), se PHASE -20, Region Uppsala.se.

Det finns även andra checklistor utvecklade av Socialstyrelsen som kan användas i samma syfte, se Biverkningar, Region Uppsala.se.

Exempel på Socialstyrelsens indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre

Läkemedel som bör undvikas hos äldre

Tänk på följande:

1. Långverkande bensodiazepiner (diazepam): risk för dagtrötthet, kognitiva störningar, muskelsvaghet, fallolyckor (550).
2. Läkemedel med antikolinerga effekter, till exempel de sederande antihistaminerna hydroxizin (Atarax) och prometazin (Lergigan), neuroleptika såsom levomepromazin (Nozinan), tolterodin (Detrusitol), solifenacin (Vesicare), fesoterodin (Toviaz), tricykliska antidepressiva såsom amitriptylin (Saroten) och klomipramin (Anafranil): risk för kognitiva störningar och konfusion.
3. Tramadol: variabel farmakokinetik, bör ej kombineras med SSRI på grund av risk för serotonergt syndrom.
4. Kodein: variabel farmakokinetik.
5. Propiomazin (Propavan): risk för dagtrötthet, extrapyramidala symtom och restless legs.

Källa: Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre, Socialstyrelsen.se (pdf).

Läkemedel som kräver korrekt och aktuell indikation

Tänk på följande:

1. NSAID: risk för gastrointestinala, kardiovaskulära och renala biverkningar (550). Lägsta effektiva dos och kort behandlingstid bör eftersträvas. Eventuellt med tillägg av protonpumpshämmare som ulcusprofylax.
2. Opioider: risk för sedation, kognitiva störningar, fallolyckor, förstoppning. Endast vid smärttillstånd som svarar på opioider. Låg initialdos, risk för ackumulering vid täta dosintervall.
3. Neuroleptika: risk för kognitiva störningar, parkinsonism, tardiv dyskinesi, stroke. Ges endast vid allvarliga tillstånd och under kort tid.
4. Protonpumpshämmare: risk för utsättningsbesvär på grund av hypersekretion av saltsyra.
5. Digoxin: risk för intoxikation och plötslig död, kräver kontroll av S-digoxin.
6. Loopdiuretika: risk för elektrolytrubbningar, hypovolemi, fallolyckor.
7. SSRI med flera antidepressiva läkemedel: risk för slentrianmässig behandling om inte indikationen omprövas regelbundet.

Källa: Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre, Socialstyrelsen.se (pdf).

Ögon

Bakteriell konjunktivit

Substans	Beredningsform	Produktnamn
kloramfenikol	ögonsalva	Kloramfenikol Santen
fusidinsyra	ögonsalva	Fucithalmic

Självläkning sker hos cirka 65 % inom 2–5 dagar, varför expektans kan övervägas (856, 857). Tvättning av ögonlockskanter flera gånger dagligen med kranvatten, liksom byte av örngott och användning av engångshanddukar rekommenderas. God handhygien är viktig på grund av smittsamhet. Om inte förbättring inträtt efter en vecka ges behandling med antibiotika lokalt. På den svenska marknaden finns flera godkända preparat. I första hand är behandling med kloramfenikol eller fusidinsyra aktuell, medan övriga antibiotika bör förbehållas komplicerade fall. Ögonsalva har generellt två fördelar jämfört med ögondroppar: salva stannar kvar längre på ögonytan så att man ofta får en mer långvarig effekt, samt att den inflammerade ögonytan smörjs bättre, vilket upplevs som smärtlindrande.

Traumatiska hornhinnesår

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
kloramfenikol	ögonsalva	Kloramfenikol Santen	-
paraffin + vaselin	ögonsalva	Oculentum simplex	Se ATL

Det finns inget starkt stöd för profylaktisk behandling med antibiotika vid traumatiska hornhinnesår, men en okontrollerad kohortstudie tyder på att tidig behandling med kloramfenikol topikalt förhindrar uppkomst av bakteriella infektioner (858). Salva ges också för att lindra skavkänslan.

Tårsubstitut

Substans	Beredningsform	Produktnamn	Kommentar
karbomer	ögongel i flaska eller tub	Oftagel, Lakrimont, Viscotears	även receptfritt
hypromellos	ögondroppar i flaska	Artelac	även receptfritt

För patienter som inte tolererar konserveringsmedel är Hyprosan (hypromellos, ögondroppar i flaska) ett alternativ. Flertalet produkter är även tillgängliga som endosbehållare utan konserveringsmedel men till ett högre pris.

Tårsubstitut med olika viskositet köps receptfritt på apotek, hos optiker eller i fri handel. Det finns idag många preparat, utan belägg för skillnad i effektivitet på gruppnivå (859). Bland olika tillgängliga alternativ som omfattas av läkemedelsförmånen och läkemedelsförsäkringen är Oftagel, Lakrimont och Viscotears (karbomer) i flerdosbehållare, Artelac (hypromellos) i flerdosbehållare är billigare än övriga alternativ. Hyprosan (hypromellos) är ett alternativ som inte innehåller konserveringsmedel. Flertalet produkter finns även tillgängliga som endosbehållare.

Glaukom

Glaukombehandling är en specialistangelägenhet, varför läkemedelsförskrivning liksom receptförnyelse bör skötas av ögonspecialist.

Öron

Extern otit

Rengöring av hörselgången är basen för behandling. Örat ska skyddas från fukt.

Vid infektiös extern otit

Substans	Produktnamn
hydrokortison + antiinfektiva	Terracortril med Polymyxin B (TcPB)

Vid terapisvikt på grund av pseudomonas

Substans	Varning	Produktnamn
ciprofloxacin[1] + fluocinolonacetonid		Cetraxal Comp

Vid svampinfektion

Substans	Produktnamn
flumetason + kliokinol	Locacorten-Vioform[2]

Vid kronisk extern otit

Substans	Beredningsform	Produktnamn
betametason	kutan lösning	Betnovat[2]

[1] Miljöbelastande produkt. Ska endast användas på strikta indikationer, se Empirisk antibiotikaterapi på Akademiska sjukhuset och Lasarettet i Enköping, Region Uppsala.se (pdf)
[2] Rekommenderas inte vid trumhinneperforation.

Otinova öronspray (aluminiumacetat + aluminiumacetoartrat + ättiksyra) är ett alternativ vid lindrig extern otit. Kan även användas profylaktiskt före och efter bad/dusch hos patienter med återkommande extern otit. Otinova verkar antibakteriellt, antimykotiskt och adstringerande och är en modern variant av Burows lösning. Otinova är en medicinteknisk produkt som säljs på apotek och kan inte förskrivas på recept med läkemedelsförmån.

Inga skillnader i utläkning av akut extern otit har säkert kunnat påvisas mellan topikal behandling med antibiotika, steroider eller kombinationsbehandling (860, 861), men studieunderlaget är bristfälligt. I klinisk praxis används vid infektiös extern otit Terracortril med Polymyxin B (TcPB) örondroppar, som har funnits sedan 60-talet. Det innehåller en grupp I-steroid (hydrokortison) samt oxytetracyklin och polymyxin B. Vid terapiresistens på grund av pseudomonas väljs ciprofloxacin + fluocinolonacetonid (Cetraxal Comp). Vid svampinfektion används som regel Locacorten-Vioform.

Betametasondroppar (Diprotit örondroppar och Betnovat kutan lösning), hydrokortisonbutyrat (Locoid kutan lösning) och fluocinolonacetoniddroppar (Otazem) innehåller steroider. Betametason rekommenderas inte vid trumhinneperforation då det anses vara ototoxiskt. Av Diprotit och Otazem örondroppar samt Locoid och Betnovat kutan lösning rekommenderas Betnovat eftersom Diprotit inte är förmånsberättigat och Otazem och Locoid är dyrare.

Otinova öronspray (aluminiumacetat + aluminiumacetoartrat + ättiksyra) är ett alternativ vid lindrig extern otit (862). Otinova verkar antibakteriellt, antimykotiskt och adstringerande och är en modern variant av Burows lösning. Otinova är en medicinteknisk produkt som säljs på apotek och kan inte förskrivas på recept med läkemedelsförmån.

Övriga kapitel

Läkemedelsförskrivning och suicidrisk

Metoder för att minska risken för suicidförsök med potentiellt toxiska läkemedel

Gör så här:

- Byte av läkemedel till mindre toxiska.
- Mindre förpackningsstorlek.
- Blisterförpackningar i stället för burkar.
- Specificera på recept vem som får hämta ut läkemedlet (med namn och personnummer), t ex en anhörig.
- Förvara potentiellt toxiska läkemedel inlåsta och återlämna överblivet läkemedel till apotek.

Vanligaste läkemedel kopplade till suicid i Sverige

Läkemedel:

- Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel.
- Propiomazin, alimemazin.
- Citalopram.
- Opioider.
- Paracetamol.
- Insulin.

Enligt en undersökning av Socialstyrelsen avled årligen i genomsnitt 890 personer under åren 2012-2020 till följd av läkemedels- och narkotikaförgiftning (863). År 2020 avled 822 personer. Dödsfall till följd av läkemedels- och narkotikaförgiftning grupperas i dödsorsaksstatistiken som olycksfall (överdos), avsiktligt självdestruktiv handling (suicid) eller oklar avsikt (avsikten har inte gått att avgöra). Totalt sett var dödsfallen år 2020 vanligare bland män än bland kvinnor (527 män och 295 kvinnor).

Läkemedel bakom förgiftningsdödsfall

Bland förgiftningsdödsfall registrerade som suicid under perioden 2012-2020 i Sverige dominerade sömn- och lugnande medel (863). De enskilt vanligaste substanserna kopplade till suicid var zopiklon följt av propiomazin och oxikodon. Dessutom förekom ett antal icke psykoaktiva substanser som exempelvis paracetamol och insulin. De dödsfall som klassificerats som skadehändelser med oklar avsikt dominerades också av sömn- och lugnade medel. Opioider avsedda för medicinsk användning var även dessa relativt vanliga. I cirka hälften av dödsfallen nämndes fler än en substans på dödsorsaksintygen och i närmare 30 procent av fallen nämndes tre eller flera. Den klart vanligaste kombinationen totalt sett samt bland olycksfallsförgiftningar och skadehändelser med oklar avsikt var alprazolam i kombination med buprenorfin. Bland suicid var propiomazin i kombination med zopiklon vanligast. Alprazolam var vanligt förekommande i olika kombinationer. En hög andel av de som avlidit i dödsfall klassificerade som förgiftning med oklar avsikt eller med suicidsyfte har haft psykiatriska diagnoser (74–87%), förstämningssyndrom (24–51%), missbruksdiagnos (42–68%), sjukdomar i nervsystemet (27–45%) eller sjukdomar i rörelseorganen och bindväven (36–54%), där variationen beror på kön och ålder.

Resultat från en äldre svensk studie av toxikologiska undersökningar av personer som avlidit i suicid pga läkemedel- eller narkotikaförgiftning under perioden 2001–2010 redovisade ett liknande panorama av läkemedel (864). Bland de vanligaste läkemedel som påträffades i blod var paracetamol, diazepam, propiomazin, alimemazin, citalopram, zopiklon, zolpidem och tramadol. Även dextropropoxifen, som numera är avregistrerat, var vanligt.

Riskfaktorer för suicid

Bakom en suicidproblematik finns ett brett spektrum av riskfaktorer som tillsammans gör att en person hamnar i risk för suicid (865, 866). De enskilt starkaste riskfaktorerna är tidigare självmordsförsök och psykisk sjukdom.

Exempel på kliniska riskfaktorer för suicid

Exempel:

- Tidigare suicidförsök.
- Beroendesjukdom.
- Somatisk sjukdom, till exempel cancer, epilepsi, diabetes, KOL och smärttillstånd.
- Psykiatrisk sjukdom, alla, men exempelvis psykossjukdom, bipolaritet, personlighetssyndrom.
- Funktionsnedsättning, till exempel autism.
- Hinder för vårdsökande, till exempel på grund av stigma, distans och oförmåga.
- Dålig följsamhet till vård och behandling.
- Ärftlighet för suicid, samt för alla ovan listade sjukdomar.

Exempel på icke-kliniska riskfaktorer för suicid

Exempel:

- Hög ålder.
- Manligt kön, gäller endast vuxna.
- HBTQ+.
- Ursprung från vissa minoritetsgrupper.
- Ursprung från länder som har höga suicidtal, exempel Ungern, Ryssland, baltiska länder mde flera.
- Anhörig eller närstående till person som har suiciderat/gjort suicidförsök, eller exponering för suicid på annat sätt.
- Personlighetsdrag: introversion, hopplöshet, aversion mot förluster, impulsivitet, aggression, ängslighet.
- Psykologiska faktorer som konflikter med andra personer, våld eller erfarenheter av fysisk misshandel eller sexuellt utnyttjande i barndomen samt känslor av hopplöshet.
- Dålig problemlösningsförmåga.

- Ogynnsamma livshändelser som förlust av en närstående, en relation, ett arbete, status eller pengar; en större besvikelse som utebliven befordran; mobbning eller kränkning, sorg, social isolering, ofrivillig ensamhet
- Socioekonomisk status, som fattigdom, låg utbildningsnivå och arbetslöshet.
- Erfarenhet av krig, väpnad konflikt eller katastrof.
- Tillgång till medel och metoder för suicid, som skjutvapen, giftiga gaser, bekämpningsmedel, mediciner.

Läkemedelsförskrivning hos patient med suicidrisk

Att begränsa tillgängligheten av medel med vilka en person kan utföra ett suicidförsök (”means restriction”), är en preventiv strategi som har anpassats till många suicidmetoder och i olika miljöer och kontexter (867). Hit hör utbyte av läkemedel mot preparat som är mindre toxiska och svårare att överdosera samt typ av läkemedelsförpackningar, till exempel mindre förpackningar och byta ut burkar mot blisterförpackningar. En teoretisk utgångspunkt med den senare insatsen är att ju mer tid det tar för en person att anskaffa sig ett dödligt medel, till exempel ackumulera läkemedel, desto mer tid finns för personen att bli kvitt sina mest intensiva suicidtankar. Av samma anledning finns också skäl att tro att restriktioner av det här slaget har större möjligheter att reducera dödligheten i impulsiva suicidförsök jämfört med försök som är planerade långt i förväg.

Generellt sett kan man säga att det finns god evidens för att restriktioner av suicidmetoder minskar dödligheten i suicid, och att metodsubstitution sällan kompenserar för denna minskning fullt ut (868). Mindre förpackningar, blisterförpackningar eller restriktioner av förskrivning har visats vara associerad med en minskad risk för suicid för dextropropoxifen, barbiturater, paracetamol och koffein (868, 869).

Andra åtgärder som kan antas minska risken för suicidförsök är att på recept specificera vem som får hämta ut läkemedlet med namn och personnummer. En sådan person kan exempelvis vara en anhörig. Potentiellt toxiska läkemedel bör förvaras inlåsta och överblivna läkemedel återlämnas till apotek.

Koncentrationsbestämning av läkemedel

Indikationer för läkemedelsanalyser

I många situationer är bestämning av läkemedelskoncentrationen i blodet, så kallad therapeutic drug monitoring, TDM, en viktig del av terapiuppföljningen för att individanpassa doseringen. Koncentrationsbestämning är aktuell i huvudsak för att hitta rätt dosering för läkemedel med smalt terapeutiskt intervall (liten skillnad mellan terapeutisk och toxisk koncentration), men kan också vara av värde i andra situationer:

- Behandling med läkemedel där det är svårt att utvärdera effekten. En förutsättning är givetvis att det finns ett känt terapeutiskt intervall. Exempel är antiepileptika och immunsuppressiva läkemedel.
- Läkemedel med oförutsägbar farmakokinetik, det vill säga där omsättningen i kroppen kan variera kraftigt mellan olika individer och resulterande blodkoncentration är svår att förutsäga. Ett exempel är fenytoin.
- Om man misstänker avvikande farmakokinetik, såsom låg absorption eller låg/hög metabolism. Detta kan ibland förklara varför vissa patienter tolererar endast mycket låga doser eller behöver högre doser än de som anges i Fass.
- För att utvärdera effekten av potentiella farmakokinetiska interaktioner.
- Om njur- eller leverfunktionen är nedsatt med risk för påverkad farmakokinetik.
- Om man misstänker toxicitet som kan vara relaterad till höga koncentrationer.
- För att utvärdera behandlingsföljsamheten.

Mätning av koncentrationen av ett läkemedel

Terapeutiska intervall bygger i regel på den koncentration som uppmäts strax före administrering av nästa dos, så kallat dalvärde, efter att jämviktskoncentration[1] har inträtt. Prov tas därför i regel strax före nästa dos när jämviktskoncentration har inträtt. Detta inträffar efter en tid som motsvarar 4–5 gånger läkemedlets halveringstid om doseringen är konstant. Om man använder en större dos initialt, så kallad laddningsdos, kan dock jämvikten nås fortare.

Ovanstående gäller även vid dosändring samt om läkemedlets elimineringshastighet av något skäl förändras, såsom vid sänkt njur- eller leverfunktion eller vid en farmakokinetisk interaktion.

För vissa läkemedel kan det vara mest relevant att mäta den högsta koncentrationen som uppnås under behandlingen (topp- eller maxkoncentrationen). Provet ska då tas relativt kort tid efter tablettintag. Några gånger kan det vara aktuellt att mäta både dalvärde och toppkoncentration. Exempel på läkemedel i denna kategori är antibiotika som aminoglykosider.

Bedöma resultatet av en koncentrationsbestämning

Kännedom om följande behövs:

- Tidpunkt för behandlingsstart eller dosändring.
- Tidpunkt för provtagningen.
- Doseringsintervallet och tidpunkten när den senaste dosen intogs/administrerades.
- Aktuell dosering, för att kunna avgöra rimligheten i resultatet, exempelvis vid frågeställningar kring behandlingsföljsamhet.
- Annan samtidig läkemedelsbehandling, för att avgöra om oväntat hög eller låg koncentration kan ha sin förklaring i läkemedelsinteraktioner.

Ovanstående uppgifter efterfrågas alltid i laboratorieremisser för koncentrationsbestämningar. Utan dessa kan resultatet inte bedömas, och provet kan då inte användas till att individanpassa doseringen.

[1] Den koncentration i blodet där eliminationen av läkemedlet är densamma som hastigheten av tillförseln, vilket innebär att koncentrationen håller sig kring en stabil nivå.

Bestämning av läkemedelskoncentrationer

För alla läkemedel finns ett samband mellan dess koncentration i blodet och dess effekt. Är koncentrationen för låg uteblir den önskade effekten och är koncentrationen för hög blir biverkningar mer uttalade. Ett läkemedels terapeutiska intervall, eller terapeutiska riktområde/fönster, är det intervall inom vilket man förväntar sig finna de flesta patienter som har god effekt av läkemedlet och inte mer biverkningar än förväntat.

För de flesta läkemedel är det terapeutiska intervallet stort och risken är låg för att man ska hamna utanför det med de doser som rekommenderas baserat på kliniska prövningar. För vissa läkemedel är emellertid det terapeutiska intervallet smalt, det vill säga skillnaden mellan terapeutisk och toxisk koncentration är liten. För dessa läkemedel är bestämning av koncentrationen i blodet, så kallad therapeutic drug monitoring, TDM, en viktig del av terapiuppföljningen och för att kunna individanpassa doseringen. Exempel på läkemedel i denna kategori är litium, digoxin och antibiotika såsom vankomycin och aminoglykosider. För dessa läkemedel kan både för hög koncentration (biverkningar) liksom för låg koncentration (utebliven

effekt) medföra stor risk. Ibland kan andra parametrar än koncentrationen av läkemedlet användas för att styra doseringen, såsom PK-INR vid warfarinbehandling.

Koncentrationsbestämning av läkemedel är således aktuell i huvudsak för att hitta rätt dosering för läkemedel med smalt terapeutiskt intervall, men det kan också vara av värde i andra situationer.

Dessa kan vara:

- Om man behandlar med ett läkemedel där det inte är möjligt att på ett bra sätt utvärdera effekten kliniskt. En förutsättning är givetvis att det finns ett känt samband mellan koncentration och effekt/toxicitet (ett känt terapeutiskt intervall). Hit hör exempelvis antiepileptika och immunsuppressiva läkemedel.
- Läkemedel med oförutsägbar kinetik, det vill säga läkemedel där omsättningen i kroppen, till exempel metabolismen, kraftigt varierar mellan olika individer. Ett exempel är fenytoin.
- Om man misstänker att en patient har en avvikande omsättning av läkemedlet, såsom låg absorption eller låg/hög metabolism. Sådana faktorer kan ibland förklara varför vissa patienter endast tolererar mycket låga doser av ett läkemedel, eller behöver högre doser än de som anges i Fass.
- Om man behöver utvärdera effekten av potentiella farmakokinetiska interaktioner.
- Om njur- eller leverfunktionen är nedsatt och man behöver veta om detta påverkar omsättningen av läkemedlet.
- Om man misstänker toxicitet som kan vara relaterad till höga koncentrationer.
- Om man vill utvärdera behandlingsföljsamheten.

Mätning av koncentrationen av ett läkemedel

För de flesta läkemedel baseras det terapeutiska intervallet i klinisk praxis på den koncentration som uppmäts strax innan administrering av nästa dos, så kallat dalvärde, efter att jämviktskoncentration har inträtt. Jämviktskoncentrationen är den koncentration i blodet där eliminationen av läkemedlet är densamma som hastigheten av tillförseln, vilket innebär att koncentrationen håller sig kring en stabil nivå. För att kunna bedöma resultatet av en koncentrationsbestämning är det därför nödvändigt att prov tas strax innan nästa dos (dalvärde) när jämviktskoncentration har inträtt. Detta inträffar efter en tid som motsvarar 4–5 gånger läkemedlets halveringstid om doseringen är konstant. För ett läkemedel som digoxin, som har en halveringstid på i genomsnitt 1,5 dygn inträder jämviktskoncentration efter cirka 7 dagar. För att avgöra om dosen av en nyinsatt behandling med digoxin är lämplig tas alltså prov för koncentrationsbestämning efter 7 dagar, strax innan nästa dos ska ges. Om man använder en större dos initialt, så kallad laddningsdos, kan dock jämvikten nås fortare. Ett läkemedels genomsnittliga halveringstid kan som regel återfinnas i Fass under kapitlet Farmakokinetik. Man bör dock komma ihåg att om

läkemedlets elimination minskar, exempelvis till följd av sänkt njurfunktion, ökar halveringstiden och det tar längre tid innan jämviktskoncentration uppnås.

Ovanstående gäller även vid dosändring samt om läkemedlets elimineringshastighet av något skäl förändras, såsom vid sänkt njur- eller leverfunktion eller vid en farmakokinetisk interaktion med ett annat läkemedel.

För de flesta läkemedel är det således mest relevant att bestämma den lägsta koncentrationen under behandlingen (dalvärdet). För vissa läkemedel kan det dock vara mest relevant att mäta den högsta koncentrationen som uppnås under behandlingen (topp- eller maxkoncentrationen). Provet ska då tas relativt kort tid efter tablettintag, uppgift om tid till toppkoncentration återfinns som regel i Fass under kapitlet Farmakokinetik. Några gånger kan det vara aktuellt att mäta både dalvärde och toppkoncentration. Exempel på läkemedel i denna kategori är antibiotika som aminoglykosider, där för höga toppkoncentrationer medför risk för njurtoxicitet och hörselpåverkan, medan för låga dalvärden medför risk för otillräcklig effekt.

Ovanstående innebär att det är nödvändigt att känna till följande för att kunna bedöma resultatet av en koncentrationsbestämning:

- Tidpunkt för behandlingsstart eller dosändring.
- Tidpunkt för provtagning.
- Doseringsintervallet och tidpunkten när den senaste dosen intogs/administrerades.
- Aktuell dosering, för att kunna avgöra rimligheten i resultatet, exempelvis vid frågeställningar kring behandlingsföljsamhet.
- Annan samtidig läkemedelsbehandling, för att avgöra om oväntat hög eller låg koncentration kan ha sin förklaring i läkemedelsinteraktioner.

Ovanstående uppgifter efterfrågas alltid i laboratorieremisser för koncentrationsbestämningar. Utan dessa kan resultatet inte bedömas, och provet kan då inte användas till att individanpassa doseringen.

Genetisk variation som påverkar läkemedelsmetabolism och -transport

Flera leverenzym involverade i metabolismen av läkemedel uppvisar genetisk variation mellan individer, med konsekvenser för enzymaktiviteten. Vissa personer kan helt sakna eller ha låg aktivitet av ett leverenzym (långsam metaboliserare), medan en annan har normal enzymaktivitet (snabb metaboliserare) eller mycket hög aktivitet (ultrasnabb metaboliserare). Detta påverkar svaret på läkemedelsbehandlingen och risken att drabbas av biverkningar. Genetisk variation kan också förekomma för läkemedelstransporterande proteiner.

Indikationer för genetisk analys:

- Terapisvikt.
- Biverkningar.
- Avvikande förhållande mellan dos och plasmakoncentration.
- Avvikande förhållande mellan plasmakoncentration av modersubstans och metabolit.

Genetisk variation i gener för nedanstående läkemedelsmetaboliserande eller -transporterande proteiner analyseras rutinmässigt vid Akademiska laboratoriet.

CYP2D6

Utredning av avvikande svar på läkemedelsbehandling, såsom biverkningar av låga doser eller dålig effekt trots höga doser.

Läkemedel som bryts ned av CYP2D6, listan är ej uttömmande

Substans	Substans	Substans
amitriptylin	klomipramin	tamoxifen (aktivering)
aripiprazol	kodein (aktivering till morfin)	propranolol
duloxetin	metoprolol	risperidon
flekainid	nortriptylin	tolterodin
fluoxetin	paroxetin	tramadol
haloperidol	perfenazin	venlafaxin
imipramin	propafenon	zuklopentixol

CYP2C9

Utredning av avvikande svar på läkemedelsbehandling, såsom biverkningar av låga doser. Ingår även som del i waranutredning för ställningstagande till lämplig dosering.

Läkemedel som bryts ned av CYP2C9, listan är ej uttömmande

Substans	Substans	Substans
fenytoin	glimepirid	nateglinid
fluoxetin	glipizid	NSAID (flertalet)
fluvastatin	irbesartan	pioglitazon
glibenklamid	losartan (aktivering)	warfarin

CYP2C19

Utredning av avvikande svar på läkemedelsbehandling, såsom biverkningar av låga doser eller dålig effekt trots höga doser.

Läkemedel som bryts ned av CYP2C19, listan är ej uttömmande

Substans	Substans
amitriptylin	moklobemid
citalopram	proguanil (aktivering)
klomipramin	propranolol
klopidogrel (aktivering)	omeprazol

N-acetyltransferas (NAT2)

Utredning av avvikande svar på läkemedelsbehandling, såsom biverkningar av låga doser.

Läkemedel som bryts ned av NAT2, listan är ej uttömmande

Substans	Substans
klonazepam	nitrazepam
hydralazin	sulfametoxazol
isoniazid	sulfasalazin

Dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)

Inför ställningstagande till lämplig dosering av fluoropyrimidiner såsom 5-fluorouracil och kapecitabin.

Tiopurinmetyltransferas (TPMT)

Inför ställningstagande till lämplig dosering av tiopuriner såsom azatioprin, 6-merkaptopurin och 6-tioguanin.

Genetisk variation som påverkar warfarindosering

Inför ställningstagande till lämplig dosering av warfarin. Utredning av svårinställd warfarinpatient, särskilt om lågt dosbehov. Utredning av patient med blödning eller trombos under warfarinbehandling.

SLCO1B1

Riskbedömning inför planerad behandling med höga doser statin eller samtidig behandling med interagerande läkemedel. Utredning av myopati/rhabdomyolys hos statinbehandlad patient.

Följande maxdoser har föreslagits för vuxna som är homozygota för * 5:

Substans	Maxdos
simvastatin	Bör undvikas
pravastatin	40 mg/dag
fluvastatin	40 mg/dag
atorvastatin	20 mg/dag
rosuvastatin	20 mg/dag

Skillnad i läkemedelsmetabol och -transporterande kapacitet

Vi känner alla till att effekten, liksom risken för biverkningar, av ett läkemedel inte alltid är densamma hos olika patienter, även om doseringen är likadan. Detta kan ha många förklaringar, av vilka en är skillnader i omsättningen av läkemedlet. Omsättningshastigheten kan ibland variera tio- eller tjugofaldigt mellan olika individer till följd av interaktioner med andra läkemedel eller mat/dryck och rökning, på grund av försämrad njur- eller leverfunktion, försämrad absorption eller skillnader i kroppssammansättning, exempelvis kraftig fetma eller graviditet.

Variation i läkemedelsomsättningen kan också ha sin förklaring i genetiska skillnader mellan individer. De i dagsläget bäst karaktäriserade och kliniskt mest relevanta är variationer i gener för läkemedelsmetaboliserande enzym och läkemedelstransporterande proteiner. De viktigaste presenteras nedan.

Läkemedelsmetaboliserande enzymer och genetisk variation

Cytokrom P450 (CYP450)

Cytokrom P450 (CYP450) är den gemensamma beteckningen på en grupp enzymer som är centrala i kroppens läkemedelsmetabolism. CYP450-systemet är en av de viktigaste, idag kända, faktorerna bakom interindividuella variationer i läkemedelseffekt. De viktigaste enzymerna benämns CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4. Dessa deltar i metabolismen av cirka 80–90 % av alla läkemedel.

I flera av CYP450-enzymernas gener finns mutationer som förändrar enzymaktiviteten. Sådana mutationer kan ligga bakom både bristfällig effekt och oväntade biverkningar när standarddoser av läkemedel används. Medan de flesta personer har normal enzymaktivitet (snabb metabolism), kan andra ha låg eller helt

sakna aktivitet i ett leverenzym (så kallad långsam metabolism). Ytterligare några kan ha mycket hög aktivitet (ultrasnabb metabolism). Detta påverkar svaret på läkemedelsbehandling och risken att drabbas av biverkningar.

Idag undersöks genmutationer i CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6. Man undersöker inte CYP1A2 och CYP3A4 eftersom mutationer i dessa gener inte har någon säkerställd klinisk betydelse. CYP-genotypning bör övervägas vid högre eller lägre serumkoncentration än förväntat vid en bestämd läkemedelsdos. Vid högre serumkoncentration än förväntat är påvisning av långsam metabolism aktuellt för läkemedel som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6. Vid lägre serumkoncentration än förväntat är undersökning av ultrasnabb metabolism aktuellt för läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 eller CYP2C19.

Farmakogenetisk analys är inte indicerad vid behandling med läkemedel som inte, eller i liten grad, metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Detta gäller till exempel antipsykotika som amisulprid, klozapin, olanzapin, quetiapin, och ziprasidon och antiepileptika som karbamazepin och lamotrigin.

CYP2D6

CYP2D6 bryter ned ett stort antal läkemedel, bland annat psykofarmaka. Följande genvarianter (alleler) medför låg enzymaktivitet: *3, *4 och *6 samt *5. Även *41 medför lätt sänkt enzymaktivitet. Genduplikationen *2xn medför ultrasnabb metabolism.

Bland nordeuropéer är 5–7 % långsamma metaboliserare via CYP2D6 (har enbart alleler för låg enzymaktivitet). En tredjedel har intermediär metabolism på grund av olika kombinationer av alleler. Ungefär hälften har snabb (normal) metabolism, och 1–2 % är ultrasnabba metaboliserare på grund av genduplikation.

Långsam metabolism kan leda till ökad plasmakoncentration av läkemedel som bryts ned via CYP2D6, med risk för biverkningar. För läkemedel som aktiveras av CYP2D6, till exempel tamoxifen och kodein, kan långsam metabolism i stället leda till sämre effekt. Det finns också patienter som behöver hög dos för att få effekt av vissa läkemedel på grund av ultrasnabb metabolism.

Läkemedel som bryts ned av CYP2D6, listan är ej uttömmande

Substans	Substans	Substans
amitriptylin	klomipramin	tamoxifen (aktivering)
aripiprazol	kodein (aktivering till morfin)	propranolol
duloxetin	metoprolol	risperidon
flekainid	nortriptylin	tolterodin
fluoxetin	paroxetin	tramadol

haloperidol	perfenazin	venlafaxin
imipramin	propafenon	zuklopentixol

CYP2C9

CYP2C9 bryter ned bland annat warfarin, fenytoin, olika NSAID och angiotensin II-receptorblockerare. Genvarianterna (allelerna) *2 och *3 leder till låg enzymaktivitet och orsakar långsam metabolism hos 3 % av den svenska befolkningen.

Långsam metabolism kan leda till ökad plasmakoncentration av läkemedel som bryts ned via CYP2C9, med risk för biverkningar. Till exempel tolererar långsamma metaboliserare i allmänhet endast mycket låg dos av warfarin.

Läkemedel som bryts ned av CYP2C9, listan är ej uttömmande

Substans	Substans	Substans
fenytoin	glimepirid	nateglinid
fluoxetin	glipizid	NSAID (flertalet)
fluvastatin	irbesartan	pioglitazon
glibenklamid	losartan (aktivering)	warfarin

CYP2C19

CYP2C19 är ett enzym som bland annat bryter ned många psykofarmaka och protonpumpshämmare. Genvarianterna (allelerna) *2 och *4 leder till låg enzymaktivitet och orsakar långsam metabolism hos 2–3 % av den svenska befolkningen. Patienter homozygota för *17 har en ultrasnabb metabolism via CYP2C19.

Långsam metabolism kan leda till ökad plasmakoncentration av läkemedel som bryts ned via CYP2C19, med risk för biverkningar. Långsamma metaboliserare kan därför behöva lägre dos än normalt av vissa psykofarmaka. Ultrasnabb metabolism kan medföra sämre effekt och ökat dosbehov.

Läkemedel som bryts ned av CYP2C19, listan är ej uttömmande

Substans	Substans
amitriptylin	moklobemid
citalopram	proguanil (aktivering till cykloguanil)
klomipramin	propranolol

klopidogrel (aktivering till thiolmetabolit)	omeprazol

N-acetyltransferas (NAT2)

N-acetyltransferas (NAT2) är ett enzym som bryter ned bland annat isoniazid, sulfasalazin, dapson och hydralazin. Genvarianterna (allelerna) *5, *6, *7 och *14 leder till låg enzymaktivitet och orsakar långsam acetylering hos cirka 65 % av den svenska befolkningen.

Långsam metabolism kan leda till ökad plasmakoncentration av läkemedel som bryts ned via NAT2, med risk för biverkningar. Långsamma acetylerare föreslås 50 % lägre dos av isoniazid än den allmänt rekommenderade dosen. En del studier tyder också på att långsamma acetylerare har effekt av lägre sulfasalazindos än andra.

Läkemedel som bryts ned av NAT2, listan är ej uttömmande

Substans	Substans
klonazepam	nitrazepam
hydralazin	sulfametoxazol
isoniazid	sulfasalazin

Dihydropyrimidindehydrogenas (DPYD)

Dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) är ett enzym som kodas av genen med samma namn (men med förkortningen DPYD). DPD metaboliserar läkemedel som innehåller fluoropyrimidiner såsom 5-fluorouracil och kapecitabin. Enzymet är polymorft, det vill säga det finns genetiska varianter som påverkar dess aktivitet. Bland européer förväntas cirka 1 av 1 000 ha kraftigt nedsatt metabolism och 6 % ha måttligt sänkt metabolism. Patienter som är bärare av DPYD-varianterna c.1905+1G>A (rs3918290), c.1679T>G (rs55886062), c.2846A>T (rs67376798) eller c.1236G>A (rs56038477) rekommenderas sänkt dos av 5-fluorouracil och kapecitabin eller att behandlas med ett alternativt läkemedel.

Tiopurinmetyltransferas (TPMT)

Tiopurinmetyltransferas (TPMT) är ett enzym som metaboliserar tiopuriner såsom azatioprin, 6-merkaptopurin och 6-tioguanin. TPMT är polymorft och bland européer förväntas cirka 1 av 300 ha kraftigt nedsatt metabolism via TPMT och 10 % ha måttligt sänkt metabolism. Detta har betydelse för doseringen av läkemedel som innehåller tiopuriner. Patienter som är bärare av genvarianterna c.238 C>G (rs1800462), c.460 C>T (rs1800460) eller c.719 T>C (rs1142345) rekommenderas sänkt dos av dessa läkemedel eller att behandlas med ett alternativt läkemedel.

Genetisk variation som påverkar warfarindosering

Dosbehovet av warfarin skiljer sig mycket åt mellan olika individer. Patienter med lågt dosbehov är ofta svåra att ställa in på stabil antikoagulation. Blödning är den vanligaste biverkningen och risken ökar vid instabil antikoagulation. Dosbehovet bestäms till stor del av ärftliga faktorer, men även kliniska faktorer påverkar. Många studier har bekräftat att variation i de två generna CYP2C9 och VKORC1 är avgörande för dosbehovet. Tillsammans med uppgifter om ålder, längd, vikt, mål-INR och interagerande läkemedel kan lämplig dosering av warfarin beräknas. Dosförutsägelsen korrigerar för ungefär två tredjedelar av den totala mellanindividsvariationen, men är mindre tillförlitlig hos patienter av asiatisk eller afrikansk härkomst.

Läkemedelstransporterande proteiner och genetisk variation

SLCO1B1

Muskelbiverkningar i form av smärtor är vanliga vid behandling med statiner. Ibland utvecklas även myopati med förhöjda nivåer av P-Kreatinkinas (P-CK). I sällsynta fall utvecklas muskelsönderfall (rhabdomyolys) med akut njursvikt.

Organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 är ett transportprotein som reglerar upptag av statiner och bilirubin i levern. Variation i den gen som kodar proteinet (SLCO1B1) har visats påverka risken för svåra muskelbiverkningar, där bärarskap av varianten rs4149056, även kallad c.521C eller *5, medför en högre risk. Orsaken är sämre upptag av statiner i levern, vilket leder till högre cirkulerande nivåer och ökad risk för biverkningar vid måttliga till höga doser. SLCO1B1*5 påverkar också den normala variationen i P-Bilirubin och kan bidra till att förklara höga bilirubinnivåer utan annan orsak.

Bland nordeuropéer är cirka 30 % bärare av SLCO1B1*5. Cirka 2–4 % är homozygota. Hur SLCO1B1*5 påverkar upptag i levern varierar mellan olika statinpreparat. Följande maxdoser har föreslagits för vuxna som är homozygota för *5:

Substans	Maxdos
simvastatin	Bör undvikas
pravastatin	40 mg/dag
fluvastatin	40 mg/dag
atorvastatin	20 mg/dag
rosuvastatin	20 mg/dag

ATL – Apotekstillverkade läkemedel, extempore

Extemporeläkemedel är specialtillverkade läkemedel som ger möjlighet att individanpassa ett läkemedel och tillverka det för en enskild patient. Extemporeläkemedel förskrivs på samma sätt som andra läkemedel och ingår i läkemedelsförmånen. De vanligaste anledningarna till att förskriva extemporeläkemedel är om:

- Rätt styrka och/eller läkemedelsform saknas.
- Det inte finns något godkänt läkemedel/licenspreparat med den önskade substansen.
- Ett läkemedel har så kort hållbarhet att det måste färdigställas i anslutning till användning.
- Det godkända läkemedlet/licenspreparatet innehåller ett ämne som patienten är överkänslig för.

Produktmonografier för apotekstillverkade läkemedel (ATL) finns främst för lagerhållna extemporeläkemedel, det vill säga för sådana läkemedel där förskrivningen är omfattande. Dessa produktmonografier har sammanställts för att underlätta för förskrivaren och har utarbetats tillsammans med specialister. De finns tillgängliga via AIDA, Apotek Produktion & Laboratorier, APL.se.

För läkemedel med beviljad rikslicens finns även produktresuméer som har godkänts av Läkemedelsverket.

Lagerhållna extemporeläkemedel finns i befintliga varuregister i journalsystemen och förskrivs/beställs på samma sätt som godkända läkemedel, det vill säga genom att ange varunamn. Vid förskrivning av extemporeläkemedel som saknas i varuregistret anges Extempore e-förskrivning som varunamn. I doseringsfältet anges komposition, förpackningsstorlek, antal förpackningar, dosering och användningssätt/indikation.

Mer information finns på APL.se samt Läkemedelsboken.se.

Njurfunktion

Många läkemedel utsöndras renalt och kräver dosanpassning vid nedsatt njurfunktion (870). Njurfunktionen mäts som glomerulär filtrationshastighet (GFR). Tyvärr saknar vi bra och enkla metoder för att mäta GFR. Bestämning av plasmakoncentrationerna av kreatinin eller cystatin C kan dock ge en ungefärlig uppfattning om GFR. Resultaten av dessa koncentrationsbestämningar används i formler med vilka man beräknar GFR. Vid beställning av plasmakoncentrationer av kreatinin och cystatin C vid Akademiska laboratoriet i Uppsala beräknas relativt

GFR automatiskt (för kreatinin enligt den så kallade reviderade Malmö-Lund-formeln). Det går även att beställa absolut GFR vid analys av kreatinin eller cystatin C [beställningskod i Cosmic Pt-eGFR,absolut,läkemedel (krea) eller Pt-eGFR,absolut,läkemedel (CysC)]. Både relativt och absolut GFR kan också beräknas manuellt på Kalkylator för beräkning av eGFR, egfr.se.

Beräkning av ett kreatinin- eller cystatin C-baserat GFR är som regel tillräckligt vid läkemedelsdosering till vuxna personer (870, 871). En förutsättning är dock att inte kroppsstorleken avviker alltför mycket från det normala (1,73 m^2). Precisionen ökar om beräknat GFR multipliceras med den verkliga kroppsytan och divideras med 1,73. På detta sätt beräknas ett absolut GFR. Skillnaden mellan GFR i mL/min/1,73 m^2 (relativt GFR) och GFR i mL/min (absolut GFR) är dock i de flesta fall försumbar.

Relativt och absolut GFR:

Relativt GFR (mL/ min/ 1,73 m^2)	Används för att värdera och gradera njurfunktionen genom att jämföra mot ett referensintervall. För att kunna jämföra njurfunktionen mellan individer med olika kroppsstorlek (och därmed olika njurstorlek) normeras värdet till kroppsytan 1,73 m^2. Vid beställning av plasmakoncentrationer av kreatinin och cystatin C vid Akademiska laboratoriet i Uppsala beräknas relativt GFR automatiskt.
Absolut GFR (mL/ min)	Används vid dosering av läkemedel som utsöndras via glomerulär filtration. Absolut GFR räknas fram från relativt GFR genom att kroppsytan uppskattas från uppgifter om längd och vikt (absolut GFR = relativt GFR × patientens kroppsyta (m^2)/1,73 m^2). Det går att beställa absolut GFR vid analys av kreatinin eller cystatin C [beställningskod i Cosmic Pt-eGFR,absolut,läkemedel (krea) eller Pt-eGFR,absolut,läkemedel (CysC)].

Vid behov av mer exakt bestämning av GFR kan både P-Kreatinin och P-Cystatin C bestämmas [791, 792]. Ett medelvärde av GFR beräknat utifrån dessa båda resultat har visat sig ge en bra uppskattning av GFR. I situationer där GFR-skattning med felmarginal ± 30 % inte kan accepteras bör man mäta GFR med exogena markörer, till exempel iohexol. Bestämning av endogent kreatininclearance rekommenderas ej.

Det har funnits en tradition att skatta GFR med Cockcroft-Gaults formel (870, 871). Denna metod överskattar dock GFR och bör av flera skäl utrangeras. Ett problem är dock att doseringsanvisningarna för äldre läkemedel ofta baserar sig på GFR-bestämningar gjorda med denna formel. Den sämre precisionen gör dock att GFR-bestämning baserad på P-Kreatinin och modernare formler som Malmö-Lund-formeln, på P-Cystatin C eller på ett medelvärde av dessa bör väljas som beslutsstöd vid läkemedelsdosering hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

För mer information om relativt och absolut GFR, se Njurfunktion och läkemedel, Region Uppsala.se.

Biverkningsrapportering

Man har i olika undersökningar funnit att biverkningar orsakar eller bidrar till minst 5–7 % av alla sjukhusinläggningar. De har också beräknats orsaka cirka 3 % av alla dödsfall. Rapportering av biverkningar från sjukvården är en av hörnpelarna i arbetet för en säker läkemedelsanvändning. Det är av sådan stor betydelse att sjukvården har en lagstadgad skyldighet att rapportera misstänkta biverkningar. Alla läkare, tandläkare, sjuksköterskor och farmaceuter kan rapportera biverkningar. Egenrapportering av biverkningar kan också göras av patienten, så kallad konsumentrapport.

Samtliga misstänkta biverkningar av läkemedel ska rapporteras till Läkemedelsverket. Detta gäller även misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet, samt förgiftningar med och missbruk av läkemedel. Reglerna gäller även naturläkemedel. Rapportera redan vid misstanke om en läkemedelsbiverkning – den behöver inte vara utredd eller bekräftad.

Rapporter om läkemedelsbiverkningar skickas i första hand via särskild rapporteringsmodul i Cosmic, se Cosmic - Biverkansrapportering, manual (Sharepoint), kräver inloggning, eller via elektronisk blankett på Biverkningsrapportering för hälso- och sjukvård och patient, Läkemedelsverket.se.

Det går också bra att använda pappersblankett, Biverkningsblankett från sjukvården, som även är tillgänglig via Cosmic. Alternativt skickas journalkopior med relevant information kring biverkningen. Pappersblankett och journalkopior skickas i så fall till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

En webbaserad kurs om hur och varför man rapporterar läkemedelsbiverkningar finns i Pingpong. Se Läkemedelsbiverkningar - din rapportering är viktig under fliken Aktiviteter på Pingpong för Region Uppsala, lul.se.

Man har i olika undersökningar funnit att biverkningar orsakat eller bidragit till minst 5–7 % av alla sjukhusinläggningar (872-877). De har också beräknats orsaka cirka 3 % av alla dödsfall och skulle därmed vara den 7:e vanligaste dödsorsaken i Sverige (878).

Läkemedelsverket är den nationella myndighet som har övergripande ansvar för att de läkemedel som används i Sverige är säkra och effektiva. Sedan 1965 har myndigheten registrerat rapporter om läkemedelsbiverkningar för detektion av allvarliga eller okända biverkningar.

Rapporteringen av biverkningar från sjukvården är av mycket stor vikt för läkemedelssäkerheten. Flera skäl ligger bakom detta. Ett exempel rör sällsynta, allvarliga biverkningar som sällan eller aldrig kan upptäckas i kliniska prövningar innan lanseringen av ett läkemedel. Andra skäl har att göra med att ett läkemedel inför godkännande av Läkemedelsverket sällan har studerats hos alla de patienter som kan tänkas förskrivas detsamma. De inklusions- och exklusionskriterier som är nödvändiga i kliniska prövningar gör att säkerhetsprofilen hos multisjuka patienter, äldre patienter, barn, gravida och ammande kvinnor, samt patienter som behandlas med flera samtidiga läkemedel är sparsamt eller inte alls kartlagd. Av dessa anledningar utgör rapportering av biverkningar från sjukvården en av hörnpelarna i arbetet för en säker läkemedelsanvändning.

Vid signaler om allvarliga och okända biverkningar vidtar Läkemedelsverket nödvändiga åtgärder som kan inbegripa inskränkningar i indikation, genomförande av riktade säkerhetsstudier, eller rent av indragning av läkemedel. Rapporteringen är av sådan betydelse att sjukvården har en lagstadgad skyldighet att rapportera misstänkta biverkningar. I Läkemedelsverkets författningssamling LVFS 2006:4 10§ föreskrivs att ”Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården ska till Läkemedelsverket snarast rapportera samtliga allvarliga biverkningar, samtliga oförutsedda biverkningar samt sådana biverkningar som synes öka i frekvens”.

De kategorier av sjukvårdspersonal som har möjlighet att rapportera biverkningar är läkare och tandläkare, och sedan 2007 även sjuksköterskor. Från och med 21 juli 2012 kan även farmaceuter rapportera biverkningar.

Så rapporterar du läkemedelsbiverkningar

Rapporter om läkemedelsbiverkningar skickas i första hand via särskild rapporteringsmodul i Cosmic, kräver inloggning, eller via elektronisk blankett:

Instruktion för rapporteringsmodul:

Cosmic - Biverkansrapportering, manual, Region Uppsala.se (pdf).

Elektronisk blankett:

Biverkningsrapportering för hälso- och sjukvård och patient, Läkemedelsverket.se.

Det går också bra att använda pappersblankett (Biverkningsblankett från sjukvården), som även är tillgänglig via Cosmic. Alternativt skickas journalkopior med relevant information kring biverkningen. Pappersblankett och journalkopior skickas i så fall till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Vad ska rapporteras?

Enligt lagstiftningen ska samtliga misstänkta biverkningar av läkemedel snarast rapporteras till Läkemedelsverket. Även misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet ska rapporteras, liksom förgiftningar med och missbruk av läkemedel. Reglerna gäller även naturläkemedel, vissa utvärtes läkemedel och veterinära läkemedel. Rapportering önskas dessutom för kosmetika och hygieniska produkter. Rapportera redan vid misstanke om en läkemedelsbiverkning – den behöver inte vara utredd eller bekräftad.

Miljöeffekter av läkemedel

Läkemedel är avsedda att påverka mekanismer hos människor, djur eller mikroorganismer vid låga halter. De mekanismer som läkemedlen påverkar hos människor förekommer ofta även hos vattenlevande djur och det finns då risk att läkemedlen har en effekt även när de når vattenmiljön. Gemensamt för de allra flesta läkemedel är att de är svårnedbrytbara för att inte brytas ner redan i samband med hantering och intag, något som gör att läkemedlen kan finnas kvar länge i miljön. Läkemedel är ofta även relativt fettlösliga vilket medför risk för att substanserna ansamlas i levande organismer. Hur beredningen av läkemedel ser ut kan också påverka läkemedlets risk för negativ miljöbelastning.

Antibiotika har uppmärksammats särskilt ur ett miljöperspektiv eftersom resistensutveckling hos bakterier och överföring av resistensgener inte bara sker vid användning av antibiotika hos patienter utan även i sjukhusavlopp, reningsverk och i miljön om selektionstryck finns. Det finns misstankar om att flera av de resistensgener som idag ses i sjukdomsalstrande bakterier kommer från bakterier i miljön. Särskilt problematiska är långlivade och resistensdrivande antibiotika såsom fluorokinoloner och tetracykliner.

Miljöbelastande läkemedel

Region Uppsala har en lista över miljöbelastande läkemedel där det är möjligt ur medicinsk synvinkel att vidta åtgärder för att minska risken för negativ miljöpåverkan. Den medicinska effekten går alltid före hänsyn till miljön och läkemedlen på listan kan därför ändå vara rekommenderade för vissa tillstånd men då med information om hur miljöbelastningen kan minska.

I följande fall bör hänsyn tas till miljöpåverkan:

- Fluorokinoloner: Extremt svårnedbrytbara i miljön och bör användas sparsamt på grund av risk för resistensutveckling då de påverkar ett brett spektrum av bakterier.

- Diklofenak: NSAID som är svårnedbrytbart och toxiskt för vattenlevande organismer.
- Hormonplåster och -ringar för antikonception: Dessa har merparten av hormoninnehållet kvar efter användning, vilket medför ökad risk för läckage ut i vattendrag. Använda plåster och ringar ska alltid lämnas till apotek för omhändertagande.
- Inhalatorer vid astma/KOL: Sprayinhalatorer som innehåller hydrofluorokarboner som drivgas är avsevärt mycket mer klimatpåverkande än andra inhalatorer.

Startförpackningar alternativt mindre förpackningar som förskrivs ska alltid övervägas vid nyinsättning för att minska mängden läkemedel som måste kasseras och därmed riskerar att hamna i miljön. Felaktig kassation av oanvända läkemedel innebär en onödig miljörisk som minskar om mindre förpackningar används tidigt i behandlingen. Alla överblivna läkemedel ska tas omhand på rätt sätt av den enskilde. Information till användaren om att läkemedel, i alla beredningsformer, alltid ska återlämnas på apotek behöver spridas i vårdkedjans samtliga led. Läkemedel får aldrig spolas ned i avloppet. Det är speciellt viktigt att läkemedel inte spolas ner i avloppen. Det är dock svårt för enskilda att hindra att den mängd restprodukter av läkemedel som finns i urin och faeces, även vid korrekt läkemedelsanvändning, når miljön.

Region Stockholm har utarbetat en miljöinformationsdatabas för läkemedel som alla kan använda för att söka information om läkemedels miljöpåverkan, se Läkemedel och miljö, Janusinfo.se.

Även i Fass finns sedan år 2010 miljöinformation från tillverkaren. Miljörisken bedöms utifrån försåld mängd läkemedel, uppskattad mängd i miljön och utredd skadlig effekt på miljön. Miljörisken anges i klasserna försumbar, låg, medelhög eller hög. Miljörisk saknas dock fortfarande i Fass för många läkemedel.

Miljöuppmärksamhetssymbolen i Rekommenderade läkemedel-listan togs fram år 2022 och tillämpas för substanser som finns med i Handlingsplan för miljöbelastande läkemedelssubstanser samt för sprayinhalatorer vid astma och KOL. Vissa produkter med symbolen ska undvikas eller förskrivas restriktivt medan andra ska ha en extra noggrann kassationshantering. I Cosmics ordinationsmallar finns även information till patienter angående hur överblivet miljöbelastande läkemedel ska hanteras.

För handlingsplan se: Handlingsplan för miljöbelastande läkemedelssubstanser, Region Uppsala.se (pdf).

Den minsta miljöeffekten av läkemedel blir dock för de läkemedel som inte används, och en stor del i miljöarbetet är därför att stödja ökad användning av icke-farmakologisk behandling som till exempel stöd för hälsosamma levnadsvanor.

Sedan år 2019 finns ett kunskapscentrum för läkemedel i miljön vid Läkemedelsverket. Även Havs- och vattenmyndigheten har ett flertal

läkemedelssubstanser med som ”särskilt förorenande ämnen” i sin bedömning av Sveriges ytvattens ekologiska och kemiska status. För tillverkarnas del har föreslagits skärpta regler om miljökrav i dokument om god tillverkningssed för läkemedelsföretagen, medan miljövillkor vid godkännande av humanläkemedel ännu ligger på framtiden.

Så ser du i Cosmic om ett läkemedel är rekommenderat

Vid sökning av läkemedel vid ny ordination eller vid receptskrivning markeras de läkemedel som är rekommenderade av läkemedelskommittén med en grön prick:
●

Mallar för förskrivning av recept i Cosmics läkemedelsmodul utarbetas också för de läkemedel som ingår i Rekommenderade läkemedel för vuxna.

Läkemedelsgenomgångar

Socialstyrelsens föreskrift HSLF-FS 2017:37 förordar att patienter 75 år och äldre med minst 5 läkemedel samt patienter som har misstänkta läkemedelsrelaterade problem ska erbjudas en läkemedelsgenomgång. Föreskrifterna syftar till att säkerställa en ändamålsenlig, säker och kostnadseffektiv läkemedelsterapi. Det övergripande syftet med att genomföra läkemedelsgenomgångar är att öka kvaliteten och säkerheten i läkemedelsbehandlingen. Nedan följer en beskrivning över när och hur läkemedelsgenomgångar ska genomföras.

Enkel läkemedelsgenomgång

Strukturerad kartläggning och säkerhetsvärdering av aktuell läkemedelsbehandling.

När ska den göras?

- Patienter som har eller misstänks ha läkemedelsrelaterade problem.
- Vid inskrivning i slutenvård.
- Vid läkarbesök i öppenvård om patienten är 75 år eller äldre och är förskriven minst fem läkemedel.
- Vid påbörjad hemsjukvård eller inflyttning till särskilt boende.
- Vid uppstart av dosdispenserade läkemedel.

En enkel läkemedelsgenomgång ska sedan upprepas minst en gång per år för de patienter som får vård av den kommunala hälso- och sjukvården.

Vad ska göras?

1. Är läkemedelslistan korrekt:

- Vilka läkemedel är patienten ordinerad och varför?
- Vilka av dessa läkemedel använder patienten använder och hur, tex praktiska hanteringsproblem, sväljsvårighet, följsamhet?
- Vilka övriga läkemedel använder patienten (även receptfria och naturläkemedel)?
- Uppdatera läkemedelslistan.

2. Är läkemedelsbehandlingen ändamålsenlig och säker:

- Finns uppenbara interaktionsrisker, kontraindikationer, oavsiktlig dubbelanvändning eller orimliga doseringar?
- Finns olämpliga läkemedel?
- Förekommer biverkningar?
- Om läkemedelsrelaterade problem finns, ta ställning till vilka av patientens läkemedelsrelaterade problem som kan lösas direkt och vilka som kräver en fördjupad läkemedelsgenomgång.

3. Ange i journalen:

- Vilka läkemedel patienten använder.
- Vilka läkemedelsrelaterade problem patienten har.
- Orsakerna till de åtgärder som vidtagits.
- När och av vem som uppföljning ska genomföras.

4. Ge till patienten

- Individuellt anpassad information om målen med läkemedelsbehandlingen, uppkomna läkemedelsrelaterade problem, vilka åtgärder som vidtagits och orsaken till åtgärderna.
- Utskrift av en aktuell läkemedelslista.

Fördjupad läkemedelsgenomgång

Systematisk granskning och utvärdering av patientens samtliga ordinerade och använda läkemedel utifrån hälsotillstånd och behov.

När ska den göras?

Om patienten har kvarstående eller misstänkta läkemedelsrelaterade problem efter en enkel läkemedelsgenomgång.

Vad ska göras?

1. För varje ordinerat läkemedel ska:

- Indikationen för läkemedlet kontrolleras – kvarstår tidigare indikation?
- Behandlingseffekten värderas.
- Doseringen av läkemedlet bedömas i förhållande till patientens fysiologiska funktioner.
- Biverkningar utvärderas – är risken för biverkningar eller risken för interaktioner större än nyttan med läkemedlet?
- Nyttan med läkemedlet värderas i förhållande till patientens övriga läkemedel och behandlingar.

2. Ange i patientjournalen

- Vilka läkemedel patienten använder.
- Målen för läkemedelsbehandlingen.
- Vilka läkemedelsrelaterade problem patienten har.
- Orsakerna till de åtgärder som vidtagits.
- Vilka yrkesutövare som deltagit vid läkemedelsgenomgången.
- När och av vem som uppföljning ska genomföras.

3. Ge till patienten

- Individuellt anpassad information om målen med läkemedelsbehandlingen, uppkomna läkemedelsrelaterade problem, vilka åtgärder som vidtagits och orsaken till åtgärderna.
- Utskrift av en aktuell läkemedelslista.

Symtomskattningsskalan PHASE-20 är ett verktyg som underlättar arbetet, se PHASE-20, Region Uppsala.se.

För patienter som inte själva kan medverka vid symtomskattning används PHASE-Proxy, se PHASE-20, Region Uppsala.se.

Ansvarig läkare kan med fördel ta hjälp av klinisk apotekare.

Stöd vid läkemedelsgenomgång

Phase–20

Symtomskattningsskalan PHASE-20 är ett verktyg som underlättar bedömningen av läkemedelsrelaterade problem, se PHASE-20, Region Uppsala.se.

För patienter som inte själva kan medverka vid symtomskattning används PHASE-Proxy, se PHASE-20, Region Uppsala.se.

Remiss

Läkare inom offentlig och privat primärvård samt på sjukhus kan via Cosmics remissystem skicka konsultationsremiss till klinisk apotekare för hjälp med läkemedelsgenomgångar eller andra läkemedelsfrågor som rör enskild patient. Som mottagande enhet väljs: Klinisk farmaci och läkemedelshantering – Nära vård och hälsa för primärvård och Läkemedel och farmaci för sjukhus.

Skicka fråga till ULIC

Uppsala läkemedelsinformationscentral är en service för sjukvården som utreder läkemedelsfrågor för såväl enskild patient samt patientgrupper. Centralen drivs av klinisk farmakologi på Akademiska sjukhuset.

Kliniska farmakologer och apotekare sammanställer information från nationella och internationella datakällor och besvarar dina frågor om läkemedel när du själv inte har tid eller möjlighet.

Läs mer om ULIC och hur du ställer frågor dit på ULIC utreder dina läkemedelsfrågor, Akademiska.se.

Producentobunden information

Aktör

Uppsala läkemedelsinformationscentral (ULIC), Akademiska.se.

Klinisk farmakologi, Akademiska sjukhuset, Akademiska.se,
telefonnummer: 018–611 42 13.

Läkemedelsverket.se.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA).eu.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).se.

Socialstyrelsen.se.

Läkemedelsboken.se.

Medicinskt kunskapscentrum (Region Stockholm), Janusinfo.se.

1177 Vårdguiden.se

Läkemedelsverkets läkemedelsupplysning för allmänheten,
telefonnummer: 077–146 70 10.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).se.

Läkemedel, Region Uppsala.se.

På läkemedelskommitténs webbplats hittar du bland annat:

- Rekommenderade läkemedel 2024–2025 samt bakgrundsdokumentation.
- Läkemedelsrekommendationer för barn och äldre.
- Se Läkemedel, Region Uppsala.se.

Dokumenthistorik

Författare:

Pär Hallberg.

Datum:

2023-01-18 Dokument överfört till DocPlus samt tillgänglighetsanpassats.

2024-01-02 Pär Hallberg. Årlig revidering av hela dokumentet.

2024-02-15 Anna Lundberg. Uppdatering av gynekologi-kapitlet. LARC förstahandsval som antikonception. Förtydligat avfallshantering av hormonella läkemedel.

2024-03-01 Anna Lundberg. Ketobemidon vid akut nociceptiv smärta borttagen på grund av avregistrering.

2024-03-22 Anna Lundberg, Pär Hallberg. Justeringar av skrivningar kring akut astma och KOL. Tillägg av cytisin som rekommenderat läkemedel vid tobaksberoende.

2024-09-20 Pär Hallberg. Uppdatering av tonsillit-avsnittet utifrån nya behandlingsrekommendationer. Tillägg av rekommendationer vid diabetesnefropati.

2024-11-29 Pär Hallberg. Uppdatering av kapitel om diabetes: Utgående produkter ersätts av alternativ.

Uppdatering av kapitel om hjärtsvikt: Uppdatering av evidensläget för SGLT2-hämmare, som numera rekommenderas vid all hjärtsvikt.

2024-12-12 Pär Hallberg. Vid aktiniska keratoser rekommenderas fluorouracil (Tolak) i första hand på grund av lägst pris.

2025-01-31 Anna Lundberg. Tillägg av Quviviq (daridorexant) i kapitel Sömnstörning.

2025-03-03 Anna Lundberg. Tillägg av perorala progesteroner i kapitel Klimakteriebesvär.

2025-03-15 Anna Lundberg. Tillägg av Veoza (fezolinetant) i kapitel Klimakteriebesvär.

2025-05-23 Pär Hallberg. Dabigatran sätts som förstahandsval bland NOAK vid nyinsättning som profylax mot ischemisk stroke/TIA vid förmaksflimmer, på grund av det lägre priset.

Referenser

1. **Adherence to long-term therapies** [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf]

2. Barry MJ, Edgman-Levitan S: **Shared decision making--pinnacle of patient-centered care**. *N Engl J Med* 2012, **366**(9):780-781. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375967

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1109283?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed

3. Charles C, Gafni A, Whelan T: **Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango)**. *Soc Sci Med* 1997, **44**(5):681-692. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032835

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0277953696002213?via%3Dihub

4. Clayman ML, Gulbrandsen P, Morris MA: **A patient in the clinic; a person in the world. Why shared decision making needs to center on the person rather than the medical encounter**. *Patient Educ Couns* 2017, **100**(3):600-604. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780646

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738399116304852?via%3Dihub

5. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, Cording E, Tomson D, Dodd C, Rollnick S *et al*: **Shared decision making: a model for clinical practice**. *J Gen Intern Med* 2012, **27**(10):1361-1367. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3445676/pdf/11606_2012_Article_2077.pdf

6. Fuertes JN ea: **The physician-patient working alliance. - PubMed - NCBI**. 2019. https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.its.uu.se/pubmed/17188453

7. Vermunt N, Elwyn G, Westert G, Harmsen M, Olde Rikkert M, Meinders M: **Goal setting is insufficiently recognised as an essential part of shared decision-making in the complex care of older patients: a framework analysis**. *BMC Fam Pract* 2019, **20**(1):76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555756/pdf/12875_2019_Article_966.pdf

8. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, Vollmer WM, Better Outcomes of Asthma Treatment Study G: **Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma**. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, **181**(6):566-577. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019345

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841026/pdf/AJRCCM1816566.pdf

9. **Nationellt vårdprogram anafylaxi** [https://www.sffa.se/riktlinjer/]

10. Sheikh A, ten Broek V, Brown SG, Simons FE: **H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock**. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD006160. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253584

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD006160.pub2/asset/CD006160.pdf?v=1&t=hp2pq2zo&s=5397c262973666bd0ab804b5d4f04289c17ea22a

11. **Allergisk rinit** [https://docplayer.se/9030474-A-t-i-o-n-info-r-lakemedelsverkets-hemsida-www-mpa-se-allergisk-rinit-nya-lakemedel-varning-for-okanda-kinesiska-ortpreparat.html]

12. Georgitis JW, Banov C, Boggs PB, Dockhorn R, Grossman J, Tinkelman D, Roszko P, Wood C: **Ipratropium bromide nasal spray in non-allergic rhinitis: efficacy, nasal cytological response and patient evaluation on quality of life**. *Clin Exp Allergy* 1994, **24**(11):1049-1055. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7874603

13. Dockhorn R, Aaronson D, Bronsky E, Chervinsky P, Cohen R, Ehtessabian R, Finn A, Grossman J, Howland W, Kaiser H *et al*: **Ipratropium bromide nasal spray 0.03% and beclomethasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in perennial rhinitis**. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 1999, **82**(4):349-359. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227333

14. Finn AF, Jr., Aaronson D, Korenblat P, Lumry W, Settipane G, Spector S, Woehler T, Drda K, Wood CC: **Ipratropium bromide nasal spray 0.03% provides additional relief from rhinorrhea when combined with terfenadine in perennial rhinitis patients; a randomized, double-blind, active-controlled trial**. *American journal of rhinology* 1998, **12**(6):441-449. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9883302

15. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG, Wood CC: **The anticholinergic agent, ipratropium bromide, is useful in the treatment of rhinorrhea associated with perennial allergic rhinitis**. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 1998, **19**(1):23-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9532321

16. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner P, Wood CC: **Ipratropium bromide aqueous nasal spray for patients with perennial allergic rhinitis: a study of its effect on their symptoms, quality of life, and nasal cytology**. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1992, **90**(2):242-249. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386857

17. van Steekelenburg J, Clement PA, Beel MH: **Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests**. *Allergy* 2002, **57**(4):346-350. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11906367

18. Sur DK, Scandale S: **Treatment of allergic rhinitis**. *Am Fam Physician*, **81**(12):1440-1446. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20540482

19. Herman H: **Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost**. *American journal of rhinology* 2007, **21**(1):70-79. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283565

20. Bruni FM, De Luca G, Venturoli V, Boner AL: **Intranasal corticosteroids and adrenal suppression**. *Neuroimmunomodulation* 2009, **16**(5):353-362. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19571596

21. Manzouri B, Flynn TH, Larkin F, Ono SJ, Wyse R: **Pharmacotherapy of allergic eye disease**. *Expert Opin Pharmacother* 2006, **7**(9):1191-1200. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16732705

22. **Astma hos barn och vuxna - behandlings-rekommendation** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/astma-hos-barn-och-vuxna---behandlingsrekommendation]

23. **Position statement environment and lung health** [https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/governance-and-policy-documents/position-statements/environment-and-lung-health-position-statement-2019/]

24. Hillman T, Mortimer F, Hopkinson NS: **Inhaled drugs and global warming: time to shift to dry powder inhalers**. *BMJ* 2013, **346**:f3359. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714412

25. **Climate-conscious prescription of inhaled medications - DEGAM S1-Guideline** [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-059_%20Klimabewusste%20Verordnung%20von%20Inhalativa/oeffentlich/053-059ke_S1%20Klima%20VO%2029-08-22.pdf]

26. Chauhan BF, Ducharme FM: **Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma**. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(1):CD003137. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050

27. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G: **Macrolides versus placebo for chronic asthma**. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, **11**(11):CD002997. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34807989

28. **Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma** [http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report]

29. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.4: Fysisk aktivitet vid astma**; 2021.

30. Dahlén I, Elliin S, Emtner M, Schwan Å, Lindqvist T, Eklund A: **Behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)**. *Terapirekommendationer* 2011(2):http://www.lul.se/templates/page 4817.aspx

31. **Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) – behandlings-rekommendation** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/kroniskt-obstruktiv-lungsjukdom-kol--behandlingsrekommendation]

32. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.19 Fysisk aktivitet vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom** 2021.

33. **European Public Assessment Report - Onbrez** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

34. Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N: **Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility**. *Curr Med Res Opin* 2004, **20**(5):581-586. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15140323

35. Kew KM, Mavergames C, Walters JA: **Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(10):CD010177. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127118

36. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ: **Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, **1**(1):CD010139. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25575340

37. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, Paggiaro P: **Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, **9**:697-714. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25045258

38. **Nationella riktlinjer för vård vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)** [http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerastmaochkol]

39. **Monografi Spiriva (tiotropium)** [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-Arkiv/Spiriva-tiotropium/]

40. **European Public Assessment Report - Eklira Genuair** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002211/human_med_001571.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

41. **European Public Assessment Report - Seebri Breezhaler** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002430/human_med_001580.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

42. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM, Investigators P-C: **Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD**. *N Engl J Med* 2011, **364**(12):1093-1103. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21428765

43. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, Cameron R, Shoaib M, Lawrence D, Young D *et al*: **Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study**. *Lancet Respir Med* 2013, **1**(7):524-533. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24461613

44. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, Kramer B, investigators Is: **Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD**. *Eur Respir J* 2011, **38**(4):797-803. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622587

45. Chen WC, Huang CH, Sheu CC, Chong IW, Chu KA, Chen YC, Tsai JR, Lee CH, Wei YF: **Long-acting beta2-agonists versus long-acting muscarinic antagonists in patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. *Respirology* 2017, **22**(7):1313-1319. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654201

46. Zhang Q, Li S, Zhou W, Yang X, Li J, Cao J: **Risk of Pneumonia with Different Inhaled Corticosteroids in COPD Patients: A Meta-Analysis**. *COPD* 2020, **17**(4):462-469. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32643439

47. Chen H, Sun J, Huang Q, Liu Y, Yuan M, Ma C, Yan H: **Inhaled Corticosteroids and the Pneumonia Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials**. *Front Pharmacol* 2021, **12**:691621. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34267661

48. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J *et al*: **Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD**. *N Engl J Med* 2020, **383**(1):35-48. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32579807

49. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE *et al*: **Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD**. *N Engl J Med* 2018, **378**(18):1671-1680. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668352

50. Suissa S: **Triple therapy in COPD: understanding the data**. *ERJ Open Res* 2023, **9**(1). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36726367

51. **Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård** [https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/b/behandlingsrekommendationer-for-vanliga-infektioner-i-oppenvard/]

52. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, Wootton M, Hood K, Phillips R, Melbye H *et al*: **C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations**. *N Engl J Med* 2019, **381**(2):111-120. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31291514

53. Hoult G, Gillespie D, Wilkinson TMA, Thomas M, Francis NA: **Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis**. *BMC Pulm Med* 2022, **22**(1):194. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35549921

54. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, Schoorl M, Daniels JMA, van der Werf TS, Boersma WG: **CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions**. *Eur Respir J* 2019, **53**(5). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30880285

55. Umbreit J: **Iron deficiency: a concise review**. *Am J Hematol* 2005, **78**(3):225-231. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15726599

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ajh.20249/asset/20249_ftp.pdf?v=1&t=hp2psfiz&s=7510f1ff4db32cce2271690f3486a6afd395cfe3

56. **SPC Cosmofer** [www.fass.se]

57. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A: **Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency**. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD004655. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16034940

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD004655.pub2/asset/CD004655.pdf?v=1&t=hp2ptm09&s=0cbfd4c451f8ce6034438b21438751f0afebda9b

58. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG: **Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study**. *Clin Ther* 2011, **33**(3):358-371 e352. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600388

59. **Vi beslutar att Triobe inte ska ingå i högkostnadsskyddet** [http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag/vi-beslutar-att-triobe-inte-ska-inga-i-hogkostnadsskyddet/]

60. Kim YI: **Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention?** *Gut* 2006, **55**(10):1387-1389. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16966698

61. den Heijer M, Brouwer IA, Bos GM, Blom HJ, van der Put NM, Spaans AP, Rosendaal FR, Thomas CM, Haak HL, Wijermans PW *et al*: **Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, **18**(3):356-361. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9514403

62. **Inget stöd i kontrollerade studier för att pyridoxin, folsyra eller vitamin B12 förebygger hjärtinfarkt, stroke eller demens** [https://docplayer.se/5054715-Information-fran-lakemedelsverket-prenumerera-pa-nyheter-fran-lakemedelsverket-www-lakemedelsverket-se.html]

63. **Demenssjukdomar** [http://sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Demenssjukdomar/]

64. **B12-injektioner kontra B12-tabletter** [https://svelic.se/utredning/?id=14-749]

65. Mannucci PM: **Hemostatic drugs**. *N Engl J Med* 1998, **339**(4):245-253. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9673304

66. Evered D, Hall R: **Hypothyroidism**. *Br Med J* 1972, **1**(5795):290-293. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4550378

67. Smith RN: **Thyroid disorders--management**. *Br Med J* 1970, **1**(5698):745-748. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4191695

68. Akmal A, Kung J: **Propylthiouracil, and methimazole, and carbimazole-related hepatotoxicity**. *Expert opinion on drug safety* 2014, **13**(10):1397-1406. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25156887

69. Cooper DS: **Antithyroid drugs**. *N Engl J Med* 2005, **352**(9):905-917. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15745981

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra042972

70. Weetman AP: **Graves' disease**. *N Engl J Med* 2000, **343**(17):1236-1248. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11071676

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200010263431707

71. **Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes** [http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Intensiv-blodglukoskontroll-vid-typ-1--och-typ-2-diabetes/]

72. **Nationella riktlinjer för diabetesvård** [https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/]

73. Kang S, Owens DR, Vora JP, Brange J: **Comparison of insulin analogue B9AspB27Glu and soluble human insulin in insulin-treated diabetes**. *Lancet* 1990, **335**(8685):303-306. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1967767

74. Kang S, Creagh FM, Peters JR, Brange J, Volund A, Owens DR: **Comparison of subcutaneous soluble human insulin and insulin analogues (AspB9, GluB27; AspB10; AspB28) on meal-related plasma glucose excursions in type I diabetic subjects**. *Diabetes Care* 1991, **14**(7):571-577. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1914797

75. **European Public Assessment Report - Lantus** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000284/human_med_000882.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

76. **European Public Assessment Report - Tresiba** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tresiba-epar-public-assessment-report_en.pdf]

77. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid typ 1-diabetes**; 2021.

78. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid typ 2 diabetes**; 2021.

79. Carlsson S, Andersson T, Araghi M, Galanti R, Lager A, Lundberg M, Nilsson P, Norberg M, Pedersen NL, Trolle-Lagerros Y *et al*: **Smokeless tobacco (snus) is associated with an increased risk of type 2 diabetes: results from five pooled cohorts**. *J Intern Med* 2017, **281**(4):398-406. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28164394

80. **Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group**. *Lancet* 1998, **352**(9131):854-865. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977

81. **SPC Metformin Actavis** [www.fass.se]

82. **Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-for-glukoskontroll-vid-typ-2-diabetes---behandlingsrekommendation]

83. **Konsensusdokument kring nya diabetes-hjärtriktlinjer från Svenska Kardiologföreningen och Svensk förening för Diabetologi avseende användning av SGLT-2 hämmare och GLP-1RA hos patienter med förhöjd risk för kardiovaskulär händelse** [https://svenskdiabetes.se/nyheter/konsensusdokument-kring-nya-diabetes-hjartriktlinjer-fran-svenska-kardiologforeningen-och-svensk-forening-for-diabetologi/]

84. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB *et al*: **2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD**. *Eur Heart J* 2020, **41**(2):255-323. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31497854

85. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ: **2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)**. *Diabetologia* 2020, **63**(2):221-228. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31853556

86. **Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom** [https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/publiceradekunskapsstod/njurochurinvagssjukdomar/kronisknjursjukdomvardprogram.82580.html]

87. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L *et al*: **Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations**. *Ann Intern Med* 2011, **154**(9):602-613. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403054

88. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF: **Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial**. *Int J Clin Pract* 2012, **66**(5):446-456. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22413962

89. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC: **Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes**. *Diabetes Care* 2016, **39**(10):1718-1728. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27493136

90. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, Qiu R: **Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naive Type 2 Diabetes**. *Diabetes Care* 2016, **39**(3):353-362. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786577

91. Aronson R, Frias J, Goldman A, Darekar A, Lauring B, Terra SG: **Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study**. *Diabetes Obes Metab* 2018, **20**(6):1453-1460. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29419917

92. **Nya kontraindikationer och varningar för pioglitazon på grund av liten riskökning för urinblåsecancer** [http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2011/Nya-kontraindikationer-och-varningar-for-pioglitazon-pa-grund-av-liten-riskokning-for-urinblasecancer/]

93. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A: **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis**. *BMJ* 2012, **344**:e1369. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411919

http://www.bmj.com/content/344/bmj.e1369

94. **European Public Assessment Report - Vipidia** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002182/human_med_001696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

95. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S *et al*: **Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2015, **373**(3):232-242. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984

96. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB *et al*: **Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus**. *N Engl J Med* 2013, **369**(14):1317-1326. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601

97. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S *et al*: **Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes**. *N Engl J Med* 2013, **369**(14):1327-1335. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602

98. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C *et al*: **Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial**. *JAMA* 2019, **321**(1):69-79. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418475

99. Solini A: **Role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus**. *Acta Diabetol* 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038028

100. **European Public Assessment Report - Forxiga** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

101. **European Public Assessment Report - Jardiance** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

102. **European Public Assessment Report - Invokana** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

103. **European Public Assessment Report - Steglatro** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro#assessment-history-section]

104. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B *et al*: **Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2016, **375**(4):323-334. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299675

105. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J *et al*: **Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction**. *N Engl J Med* 2019, **381**(21):1995-2008. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31535829

106. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA *et al*: **Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes**. *JAMA* 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219386

107. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M *et al*: **Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure**. *N Engl J Med* 2020, **383**(15):1413-1424. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32865377

108. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ *et al*: **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2015, **373**(22):2117-2128. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978

109. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR *et al*: **Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2017. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605608

110. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA *et al*: **Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2019, **380**(4):347-357. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602

111. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P *et al*: **Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease**. *N Engl J Med* 2020, **383**(15):1436-1446. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32970396

112. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F *et al*: **Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2020, **383**(15):1425-1435. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32966714

113. **Uppdatering - SGLT2-hämmare: Nya rekommendationer för att minimera risk för diabetesketoacidos** [https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2016/Uppdatering---SGLT2-hammare-Nya-rekommendationer-for-att-minimera-risk-for-diabetesketoacidos/]

114. **EMA utvidgar granskning av SGLT2-hämmare** [https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2016/EMA-utvidgar-granskning-av-SGLT2-hammare/]

115. **SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1]

116. **European Public Assessment Report - Lyxumia** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002445/human_med_001615.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

117. **European Public Assessment Report - Byetta** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/byetta#assessment-history-section]

118. **European Public Assessment Report - Victoza** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/victoza#assessment-history-section]

119. **European Public Assessment Report - Trulicity** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trulicity#assessment-history-section]

120. **European Public Assessment Report - Ozempic** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic#assessment-history-section]

121. **European Public Assessment Report - Rybelsus** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus]

122. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF *et al*: **Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome**. *N Engl J Med* 2015, **373**(23):2247-2257. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630143

123. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS *et al*: **Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427

124. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD *et al*: **Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2019, **381**(9):841-851. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185157

125. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden L *et al*: **Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial**. *Lancet* 2019, **394**(10193):121-130. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511

126. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N *et al*: **Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2017, **377**(13):1228-1239. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910237

127. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK: **Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes**. *N Engl J Med* 2009, **361**(18):1736-1747. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19850703

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0905479

128. **SPC Humulin NPH** [www.fass.se]

129. **European Medicines Agency update on safety of insulin glargine - Update** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000066.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1]

130. Wu JW, Azoulay L, Majdan A, Boivin JF, Pollak M, Suissa S: **Long-Term Use of Long-Acting Insulin Analogs and Breast Cancer Incidence in Women With Type 2 Diabetes**. *J Clin Oncol* 2017, **35**(32):3647-3653. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28953430

131. Bota M, Autier P, Boyle P: **Long-Acting Insulin Analogues and Risk of Breast Cancer—Meta-analysis**. *Diabetes* 2018, **Jul**(67(Supplement 1))

132. **Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-for-att-forebygga-aterosklerotisk-hjart-karlsjukdom--behandlingsrekommendation#hmainbody1]

133. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A *et al*: **Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2020, **383**(23):2219-2229. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264825

134. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P *et al*: **Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes**. *N Engl J Med* 2021, **385**(24):2252-2263. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34449181

135. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, Secura GM: **Effectiveness of long-acting reversible contraception**. *N Engl J Med* 2012, **366**(21):1998-2007. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621627

136. **Antikonception - behandlingsrekommendation** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/preventivmetoder-for-antikonception--behandlingsrekommendation#hmainbody3]

137. **NOVA T 380, Livmoderinlägg av koppar för antikonception** [https://pharma.bayer.se/sites/g/files/vrxlpx27656/files/2020-12/NovaTProduktinformation.pdf]

138. **Ungdomsmottagning - Preventivmedel** [https://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-28355&docId=DocPlusSTYR-28355&filename=Ungdomsmottagning%20-%20Preventivmedel.pdf]

139. **Preventivmedelsrådgivning, riktlinjer, Barnmorskemottagning** [https://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-25610&docId=DocPlusSTYR-25610&filename=Preventivmedelsr%C3%A5dgivning%2C%20riktlinjer%2C%20Barnmorskemottagning.pdf]

140. **Handlingsplan för miljöbelastande läkemedelssubstanser** [https://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-11853&docId=DocPlusSTYR-11853]

141. **Nyttan med kombinerade p-piller överväger risken även efter ny utredning** [http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Nyttan-med-kombinerade-p-piller-overvager-risken-aven-efter-ny-utredning/]

142. **SPC Depo-Provera** [www.fass.se]

143. **Monografi Ellaone (ulipristalacetat)** [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-/Ellaone-ulipristalacetat/]

144. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, Gainer E, Ulmann A: **Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel**. *Contraception* 2011, **84**(4):363-367. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920190

145. **Akutpreventivmedel med levonorgestrel har dålig effekt hos kvinnor som väger över 75 kg** [http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Akutpreventivmedlet-Norlevo-har-dalig-effekt-hos-kvinnor-som-vager-over-75-kg/]

146. Läkemedelsverket: **Levonorgestrel och ulipristal är lämpliga akutpreventivmedel för alla kvinnor, oavsett kroppsvikt**. *Information från Läkemedelsverket* 2014, **25**(5):17-18

147. **Läkemedel i miljön** [https://www.naturvardsverket.se/amnesomraden/miljofororeningar/organiska-miljogifter/lakemedel-i-miljon/]

148. **SKYDDA MILJÖN, SLÄNG RÄTT! Om p-piller och andra hormonläkemedel** [https://janusinfo.se/download/18.1bb154101776389aafb7edd2/1612780164762/Hormonl%C3%A4kemedel%20uppdaterad%202021.pdf]

149. **Specialavfall** [https://www.vattenfall.se/foretag/vara-tjanster/ovriga-tjanster/specialavfall/]

150. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K: **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review**. *Contraception* 2010, **81**(3):185-196. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159173

151. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M: **Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea**. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD002120. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19821293

152. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J, Agostini A, Bazot M, Brailly-Tabard S, Brun JL *et al*: **Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause**. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **152**(2):133-137. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20688424

153. Lethaby AE, Cooke I, Rees M: **Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding**. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD002126. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16235297

154. **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi** [https://www.sfog.se/natupplaga/SFOG_nr79cdcc5acb-e759-4fab-834d-7953f6204054.pdf]

155. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C: **Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding**. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, **9**:CD000400. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31535715

156. **Menorragi** [https://nationelltklinisktkunskapsstod.se/dokument/d7c9a86d-c18e-4368-b39e-07239758a974]

157. Chu MC, Zhang X, Gentzschein E, Stanczyk FZ, Lobo RA: **Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate**. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**(6):2205-2207. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341557

158. Kuhl H, Wiegratz I: **Can 19-nortestosterone derivatives be aromatized in the liver of adult humans? Are there clinical implications?** *Climacteric* 2007, **10**(4):344-353. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653961

159. Kuhnz W, Heuner A, Humpel M, Seifert W, Michaelis K: **In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl etradiol in postmenopausal women**. *Contraception* 1997, **56**(6):379-385. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494772

160. Reed MJ, Ross MS, Lai LC, Ghilchik MW, James VH: **In vivo conversion of norethisterone to ethynyloestradiol in perimenopausal women**. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990, **37**(2):301-303. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2268563

161. Al Abdulhai SA, El-Ali MW, El-Dahshan Mel S: **Bleeding and thrombosis in a patient with primary antiphospholipid syndrome using norethisterone: a case report**. *J Med Case Rep* 2015, **9**:87. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25895835

162. Rajput R, Dhuan J, Agarwal S, Gahlaut PS: **Central venous sinus thrombosis in a young woman taking norethindrone acetate for dysfunctional uterine bleeding: case report and review of literature**. *J Obstet Gynaecol Can* 2008, **30**(8):680-683. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786290

163. **Läkemedel vid klimakteriesymtom, menopausal hormonbehandling (MHT) – behandlings -rekommendation** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-klimakteriesymtom-menopausal-hormonbehandling-mht--behandlingsrekommendation]

164. **Menopause: diagnosis and management** [https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence]

165. **Hormonbehandling i klimakteriet** [https://www.sfog.se/natupplaga/ARG_67ceac79ae-8ee5-4990-838c-4fca13598633.pdf]

166. **SPC Veoza** [www.fass.se]

167. **Veoza (fezolinetant)** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/lakemedelsmonografier/sok-monografier/veoza-fezolinetant#hmainbody1]

168. **Veoza (fezolinetant) - Underlag för beslut om subvention** [https://www.tlv.se/download/18.749db3d718f379d466a7140b/1715927796157/bes240516_veoza_4162-2023_underlag.pdf]

169. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid klimakteriebesvär**; 2021.

170. **SFOG - Råd för menopausal hormonbehandling** [https://www.sfog.se/media/337273/mht-sfog-raad-210121.pdf]

171. **Nationellt vårdprogram bröstcancer - Understödjande behandling** [https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/vardprogram/understodjande-behandling/]

172. **Behandling av vulvovaginit**

173. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R: **Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women**. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD001500. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17054136

174. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M: **Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms**. *Int J Gynaecol Obstet* 2003, **82**(2):187-197. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12873780

175. **Vulvovaginala svampinfektioner** [https://www.sfog.se/media/337703/sfog-raad-vulvovaginala-svampinfektioner-211108.pdf]

176. **Vulvovaginala sjukdomar** [https://www.sfog.se/natupplaga/ARG_nr%2071_webae1437d4-8cc5-4457-9eac-f5c6550a614b.pdf]

177. Committee on Practice B-G: **Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215**. *Obstet Gynecol* 2020, **135**(1):e1-e17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31856123

178. Brandt M, Abels C, May T, Lohmann K, Schmidts-Winkler I, Hoyme UB: **Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects**. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008, **141**(2):158-162. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18775597

179. Läkemedelsverket: **Monografi Donaxyl (dekvaliniumklorid)**. *Information från Läkemedelsverket* 2015, **26**(2)

180. **2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes** [https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes]

181. Parker JD, Parker JO: **Nitrate therapy for stable angina pectoris**. *N Engl J Med* 1998, **338**(8):520-531. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9468470

182. Thadani U, Lipicky RJ: **Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris**. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, **8**(4):611-623. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7848896

183. **ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction.**

ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995, **345**(8951):669-685.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7661937

184. **GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico**. *Lancet* 1994, **343**(8906):1115-1122.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7910229

185. Savonitto S, Ardissino D: **Selection of drug therapy in stable angina pectoris**. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998, **12**(2):197-210.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9652879

186. Thadani U: **Treatment of stable angina**. *Curr Opin Cardiol* 1999, **14**(4):349-358.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10448616

187. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ: **Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial**. *Jama* 2004, **292**(18):2217-2225.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15536108

188. Karlson BW, Emanuelsson H, Herlitz J, Nilsson JE, Olsson G: **Evaluation of the antianginal effect of nifedipine: influence of formulation dependent pharmacokinetics**. *Eur J Clin Pharmacol* 1991, **40**(5):501-506.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1884725

189. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E: **Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial)**. *J Am Coll Cardiol* 1994, **24**(6):1460-1467.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7930276

190. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC *et al*: **Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial**. *Lancet* 2004, **364**(9437):849-857.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15351192

191. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA: **Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina**. *Jama* 1999, **281**(20):1927-1936.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10349897

192. Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, Ellstrom J, Glud T, Pater C, Scheibel M, Tisell A, Totterman KJ, Forsby M: **Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group**. *Am Heart J* 1999, **137**(5):854-862.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10220634

193. Koenig W, Hoher M: **Felodipine and amlodipine in stable angina pectoris: results of a randomized double-blind crossover trial**. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997, **29**(4):520-524.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9156363

194. Ronnevik PK, Silke B, Ostergaard O: **Felodipine in addition to beta-adrenergic blockade for angina pectoris. a multicentre, randomized, placebo-controlled trial**. *Eur Heart J* 1995, **16**(11):1535-1541. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8881845

195. de Vries RJ, Dunselman PH, van Veldhuisen DJ, van den Heuvel AF, Wielenga RP, Lie KI: **Comparison between felodipine and isosorbide mononitrate as adjunct to beta blockade in patients > 65 years of age with angina pectoris**. *Am J Cardiol* 1994, **74**(12):1201-1206. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7977090

196. Arefalk G, Hambraeus K, Lind L, Michaelsson K, Lindahl B, Sundstrom J: **Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction**. *Circulation* 2014, **130**(4):325-332. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958793

197. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.18 Fysisk aktivitet vid kranskärlssjukdom** 2021.

198. **Acute and Chronic Heart Failure** [https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure]

199. **Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators**. *N Engl J Med* 1991, **325**(5):293-302. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2057034

200. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI: **Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study**. *Lancet* 2003, **361**(9372):1843-1848. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12788569

201. **Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group**. *N Engl J Med* 1987, **316**(23):1429-1435. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2883575

202. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC *et al*: **Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators**. *N Engl J Med* 1992, **327**(10):669-677. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1386652

203. **Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators**. *Lancet* 1993, **342**(8875):821-828. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8104270

204. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF: **Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group**. *Circulation* 1999, **100**(23):2312-2318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10587334

http://circ.ahajournals.org/content/100/23/2312.full.pdf

205. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K: **Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial**. *Lancet* 2003, **362**(9386):772-776.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13678870

206. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H *et al*: **Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both**. *N Engl J Med* 2003, **349**(20):1893-1906. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14610160

207. Dickstein K, Kjekshus J: **Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan**. *Lancet* 2002, **360**(9335):752-760. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12241832

208. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J *et al*: **Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II**. *Lancet* 2000, **355**(9215):1582-1587. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10821361

209. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S *et al*: **Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial**. *Lancet* 2009, **374**(9704):1840-1848. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19922995

210. **Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy : the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study**. *Circulation* 2000, **101**(4):378-384. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10653828

211. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C *et al*: **Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study**. *Circulation* 2002, **106**(17):2194-2199. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12390947

212. **The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial**. *Lancet* 1999, **353**(9146):9-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10023943

213. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB *et al*: **Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure**. *N Engl J Med* 2001, **344**(22):1651-1658. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11386263

214. **Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)**. *Lancet* 1999, **353**(9169):2001-2007. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10376614

215. **Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/hjartsjukvard/]

216. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: **The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators**. *N Engl J Med* 1999, **341**(10):709-717.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10471456

217. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M: **Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction**. *N Engl J Med* 2003, **348**(14):1309-1321. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12668699

218. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B: **Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms**. *N Engl J Med*, **364**(1):11-21. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21073363

219. **The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group**. *N Engl J Med* 1997, **336**(8):525-533. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9036306

220. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM: **Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure**. *Jama* 2003, **289**(7):871-878. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588271

221. **Läkemedelsbehandling av de mest sjuka och sköra äldre** [https://regionuppsala.se/samverkanswebben/for-vardgivare/kunskapsstod/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/rekommenderade-lakemedel-for-de-mest-sjuka-och-skora-aldre/]

222. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K *et al*: **2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation**. *J Am Coll Cardiol* 2009, **53**(15):e1-e90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19358937

223. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A: **Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials**. *Int J Cardiol* 2002, **82**(2):149-158. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11853901

224. **Hjärtsvikt och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion** [https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/Info_fr_LV_2006-1.pdf]

225. **European Public Assessment Report - Entresto** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto#assessment-history-section]

226. **Sacubitril/valsartan (Entresto™) vid kronisk hjärtsvikt med sänkt ejektionsfraktion** [https://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-15603&docId=DocPlusSTYR-15603&filename=Sacubitril_valsartan%20-%20Entresto%20-%20vid%20kronisk%20hj%C3%A4rtsvikt%20med%20s%C3%A4nkt%20ejektionsfraktion.pdf]

227. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E *et al*: **Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction**. *N Engl J Med* 2021, **385**(16):1451-1461. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34449189

228. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F *et al*: **Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction**. *N Engl J Med* 2022, **387**(12):1089-1098. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36027570

229. Authors/Task Force M, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J *et al*: **2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the**

diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2024, **26**(1):5-17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38169072

230. **Nationella riktlinjer: ohälsosamma levnadsvanor** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/]

231. **Hjärtsvikt - Kunskapsunderlag** [http://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-672&docId=DocPlusSTYR-672&filename=Hj%C3%A4rtsvikt%20-%20kunskapsunderlag.pdf]

232. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.14 Fysisk aktivitet vid kronisk hjärtsvikt** 2021.

233. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE *et al*: **2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**. *Eur Heart J* 2021, **42**(5):373-498. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860505

234. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, Cosnay P, Babuty D, Charbonnier B: **Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure**. *Am J Cardiol* 2009, **103**(2):248-254. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19121446

235. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P: **Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis**. *Eur Heart J* 2007, **28**(4):457-462. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17289748

236. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG: **Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure?** *J Am Coll Cardiol* 2003, **42**(11):1944-1951. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14662257

237. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN: **Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens**. *J Am Coll Cardiol* 1999, **33**(2):304-310. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9973007

238. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE *et al*: **A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2002, **347**(23):1825-1833. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12466506

239. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.15 Fysisk aktivitet vid hypertoni**; 2021.

240. **Aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom** [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Aterosklerotisk-hjart-karlsjukdom/]

241. **ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension** [https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of]

242. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O *et al*: **2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint**

National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014, **311**(5):507-520. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352797

243. **Högt blodtryck** [http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/avslutade-omprovningar/hogt-blodtryck/]

244. **Måttligt förhöjt blodtryck** [http://sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Mattligt-forhojt-blodtryck/]

245. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ: **Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients**. *N Engl J Med* 2008, **359**(23):2417-2428. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19052124

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0806182

246. **Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party**. *Bmj* 1992, **304**(6824):405-412. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1445513

247. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS: **Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis**. *Jama* 2003, **289**(19):2534-2544. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12759325

http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4880/JMA20045.pdf

248. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U: **Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study**. *Lancet* 1999, **354**(9192):1751-1756. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10577635

249. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G, Chastang C: **A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study**. *J Hypertens* 2001, **19**(2):343-350. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11212979

250. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR *et al*: **Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial**. *Jama* 1996, **276**(10):785-791. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8769587

251. **SPC Normorix** [www.fass.se]

252. Chan CY, Peterson EJ, Ng TM: **Thiazide diuretics as chronic antihypertensive therapy in patients with severe renal disease--is there a role in the absence of diuresis?** *Ann Pharmacother* 2012, **46**(11):1554-1558. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136355

http://aop.sagepub.com/content/46/11/1554

253. **Hydroklortiazid - Risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer, skivepitelcancer)** [https://docetp.mpa.se/LMF/Hydroklortiazid%20publiceringsdatum;%202018-10-17%20DHPC_09001be682bfa040.pdf]

254. **Risk för basalcellscancer och skivepitelcancer i huden vid längre tids användning av hydroklortiazid** [https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2018/Risk-for-basalcellscancer-och-skivepitelcancer-i-huden-vid-langre-tids-anvandning-av-hydroklortiazid/]

255. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT *et al*: **Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial**. *Lancet* 2005, **366**(9489):895-906. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16154016

256. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ: **Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial**. *J Hypertens* 2001, **19**(2):303-309. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11212974

257. **Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)**. *Jama* 2002, **288**(23):2981-2997. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479763

258. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A: **The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients**. *J Hypertens* 2005, **23**(12):2157-2172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16269957

259. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: **Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group**. *Lancet* 1998, **351**(9118):1755-1762. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9635947

260. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P: **Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers**. *Clin Ther* 2009, **31**(8):1652-1663. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19808126

261. Makani H, Bangalore S, Romero J, Htyte N, Berrios RS, Makwana H, Messerli FH: **Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate--a meta-analysis of randomized trials**. *J Hypertens* 2011, **29**(7):1270-1280. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558959

262. Li CI, Daling JR, Tang MT, Haugen KL, Porter PL, Malone KE: **Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years**. *JAMA Intern Med* 2013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921840

http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/927672/ioi130073.pdf

263. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, Corti MC, Salive ME, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ: **Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations**. *Lancet* 1996, **348**(9026):493-497. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757150

264. Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, Kronmal RA, Weissfeld JL: **Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women**. *Cancer* 1997, **80**(8):1438-1447. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338468

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/(SICI)1097-0142(19971015)80:8<1438::AID-CNCR11>3.0.CO;2-6/asset/11_ftp.pdf?v=1&t=hncad2kk&s=98b306a53daaf37dd9ada66a70328e75a9e4ffa5

265. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM: **Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)**. *Lancet* 2000, **356**(9227):366-372. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10972368

266. Lindholm LH, Anderson H, Ekbom T, Hansson L, Lanke J, Dahlof B, de Faire U, Forsen K, Hedner T, Linjer E *et al*: **Relation between drug treatment and cancer in hypertensives in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2: a 5-year, prospective, randomised, controlled trial**. *Lancet* 2001, **358**(9281):539-544. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520524

267. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: **Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis**. *Lancet* 2005, **366**(9496):1545-1553. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16257341

268. **Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group**. *Jama* 2000, **283**(15):1967-1975. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789664

269. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, Wright JT, Farber MA, Felicetta JV, Stokes JD: **Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial**. *Ann Intern Med* 2002, **137**(5 Part 1):313-320. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12204014

270. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR: **Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension**. *Hypertension* 2007, **49**(4):839-845. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309946

http://hyper.ahajournals.org/content/49/4/839.full.pdf

271. **ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias** [https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of]

272. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D *et al*: **2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**. *Eur Heart J* 2021, **42**(34):3227-3337. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905

273. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW, Group SS: **Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial)**. *Am J Cardiol* 2003, **92**(2):152-160. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860216

274. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR: **Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis**. *BMJ* 2003, **326**(7404):1423. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829554

275. **Höga blodfetter** [http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/avslutade-omprovningar/hoga-blodfetter/]

276. **FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury** [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm]

277. [www.fass.se]

278. Writing C, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, Jr., DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC, Jr.: **2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents**. *J Am Coll Cardiol* 2016, **68**(1):92-125. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27046161

279. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA *et al*: **National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report**. *J Clin Lipidol* 2015, **9**(2):129-169. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911072

280. Alenghat FJ, Davis AM: **Management of Blood Cholesterol**. *JAMA* 2019. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30715135

281. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, Rajkumar CA, Connolly S, Cegla J, Stride C *et al*: **N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects**. *N Engl J Med* 2020, **383**(22):2182-2184. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33196154

282. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA *et al*: **Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia**. *N Engl J Med* 2008, **358**(14):1431-1443. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18376000

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0800742

283. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdts E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA *et al*: **Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis**. *N Engl J Med* 2008, **359**(13):1343-1356. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18765433

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0804602

284. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J *et al*: **The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial**. *Lancet* 2011, **377**(9784):2181-2192. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663949

285. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW *et al*: **Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes**. *N Engl J Med* 2015, **372**(25):2387-2397. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039521

286. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM *et al*: **Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease**. *N Engl J Med* 2017, **376**(18):1713-1722. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304224

287. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA *et al*: **Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome**. *N Engl J Med* 2018, **379**(22):2097-2107. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403574

288. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, Gebski V, Wasserman SM, Stein EA: **Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial**. *JAMA* 2012, **308**(23):2497-2506. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128163

289. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM *et al*: **A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia**. *N Engl J Med* 2014, **370**(19):1809-1819. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24678979

290. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R *et al*: **Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial**. *JAMA* 2014, **311**(18):1870-1882. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825642

291. **European Public Assessment Report - Repatha** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha#assessment-history-section]

292. Dullaart RPF: **PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events**. *N Engl J Med* 2017, **376**(18):1790-1791. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304233

293. **European Public Assessment Report - Praluent** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent#assessment-history-section]

294. **Leqvio: EPAR - Public assessment report** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio]

295. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA *et al*: **Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia**. *N Engl J Med* 2020, **382**(16):1520-1530. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32197277

296. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ *et al*: **Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol**. *N Engl J Med* 2020, **382**(16):1507-1519. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187462

297. **A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4)** [https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234]

298. **Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular (CV) Events in Participants With Established Cardiovascular Disease (VICTORION-2P)** [https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428]

299. **Leqvio (inklisiran) för behandling av hyperkolesterolemi** [https://janusinfo.se/download/18.1929b3b9183790c382f45466/1664354910477/Leqvio-%28inklisiran%29-220928.pdf]

300. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V: **Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis**. *Lancet* 2010, **375**(9729):1875-1884. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462635

301. Personlig kommunikation med Niclas Abrahamsson - endokrinologi & diabetologi (Akademiska sjukhuset Uppsala): november 2011

302. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P *et al*: **Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals**. *JAMA Cardiol* 2018, **3**(3):225-234. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387889

303. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Albert CM, Gordon D, Copeland T *et al*: **Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer**. *N Engl J Med* 2019, **380**(1):23-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415637

304. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV *et al*: **Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, **11**:CD003177. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521670

305. **Omega-3 fatty acid medicines** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines]

306. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C *et al*: **Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia**. *N Engl J Med* 2019, **380**(1):11-22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415628

307. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK *et al*: **Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial**. *JAMA* 2020, **324**(22):2268-2280. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33190147

308. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.6 Fysisk aktivitet vid blodfettsrubbningar** 2021.

309. **Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients**. *Bmj* 2002, **324**(7329):71-86. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11786451

310. [www.fass.se]

311. **Produktresumé Plavix** [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020839s062s064lbl.pdf]

312. **European Public Assessment Report - Brilique** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001241/human_med_001398.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

313. **Monografi Brilique (tikagrelor)** [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-/Brilique-ticagrelor-/]

314. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H *et al*: **Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes**. *N Engl J Med* 2009, **361**(11):1045-1057. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717846

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0904327

315. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K *et al*: **Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction**. *N Engl J Med* 2015, **372**(19):1791-1800. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773268

316. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA *et al*: **Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes**. *N Engl J Med* 2007, **357**(20):2001-2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982182

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0706482

317. **European Public Assessment Report - Efient** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000984/human_med_000756.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

318. **Monografi Efient (prasugrel)** [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-/Efient-prasugrel/]

319. Byrne A, Rossello X, Coughlan J, Barbato E, Berry C, Chieffo A: **2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)**. *European Heart Journal* 2023. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191

320. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S *et al*: **2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)**. *Eur Heart J* 2018, **39**(2):119-177. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886621

321. **2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes** [https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-Guidelines]

322. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW *et al*: **Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial**. *Lancet* 2018, **391**(10117):205-218. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132879

323. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K *et al*: **Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial**. *Lancet* 2018, **391**(10117):219-229. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132880

324. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Verhamme P, Avezum A, Fox KAA, Berkowitz SD, Bangdiwala SI *et al*: **Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial**. *JAMA Cardiol* 2021, **6**(1):21-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32997098

325. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: **Dose titration to reduce dipyridamole-related headache**. *Cerebrovasc Dis* 2006, **22**(4):258-262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16788299

http://www.karger.com/Article/Pdf/94013

326. **Nationella riktlinjer för vård vid stroke** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/stroke/]

327. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: **Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial**. *Lancet* 2006, **367**(9523):1665-1673. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16714187

328. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: **European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke**. *J Neurol Sci* 1996, **143**(1-2):1-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981292

329. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P *et al*: **Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke**. *N Engl J Med* 2008, **359**(12):1238-1251. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18753638

330. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration NETTN *et al*: **Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA**. *N Engl J Med* 2018, **379**(3):215-225. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29766750

331. Fonseca A: **European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack**. *European Stroke Journal* 2021. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2396987321992905

332. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B *et al*: **Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association**. *Stroke* 2019, **50**(12):e344-e418. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31662037

333. **Stroke och TIA – tidiga insatser och vård** [https://vardpersonal.1177.se/Uppsala-lan/kunskapsstod/vardforlopp/stroke-och-tia--tidiga-insatser-och-vard]

334. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA *et al*: **Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack**. *N Engl J Med* 2016, **375**(1):35-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160892

335. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y *et al*: **Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA**. *N Engl J Med* 2020, **383**(3):207-217. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32668111

336. Dawson J, Merwick A, Webb A, Dennis M, Ferrari J, Fonseca AC, European Stroke O: **European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA**. *Eur Stroke J* 2021, **6**(2):VI. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34414307

337. **Antikoagulantiabehandling vid förmaksflimmer** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Antikoagulantiabehandling-vid-formaksflimmer1/]

338. **PRAC recommendations on signal** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf]

339. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K *et al*: **Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves**. *The New England journal of medicine* 2013, **369**(13):1206-1214. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23991661

340. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dorner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K *et al*: **EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults**. *Ann Rheum Dis* 2019. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092409

341. **Blodpropp - förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism** [http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Blodpropp---forebyggande-diagnostik-och-behandling-av-venos-tromboembolism/]

342. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, Investigators A-: **Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement**. *N Engl J Med* 2010, **363**(26):2487-2498. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175312

343. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG, Investigators R: **Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty**. *N Engl J Med* 2008, **358**(26):2776-2786. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579812

344. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F *et al*: **Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty**. *N Engl J Med* 2008, **358**(26):2765-2775. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579811

345. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J *et al*: **Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial**. *Lancet* 2007, **370**(9591):949-956. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869635

346. [www.fass.se]

347. [www.fass.se]

348. [www.fass.se]

349. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H *et al*: **Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**. *Chest* 2012, **141**(2 Suppl):e195S-226S. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315261

350. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P: **European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke**. *Eur Stroke J* 2016, **1**(1):6-19. http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2396987316628384

351. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW *et al*: **Idarucizumab for Dabigatran Reversal**. *N Engl J Med* 2015, **373**(6):511-520. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095746

352. **Ondexxya - European Public Assessment Report** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya]

353. **Ondexxya (andexanet alfa) vid reversering av antikoagulation vid behandling med faktor Xa-hämmare** [https://samverkanlakemedel.se/produktinfo/ondexxya-andexanet-alfa]

354. **Monografi Pradaxa** [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-/Pradaxa-dabigatranetexilat-kompletterande-monografi---ny-indikation/]

355. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J *et al*: **Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2009, **361**(12):1139-1151. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19717844

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0905561

356. **European Public Assessment Report - Xarelto** [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf]

357. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP *et al*: **Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2011, **365**(10):883-891. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21830957

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1009638

358. **European Public Assessment Report - Eliquis** [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf]

359. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A *et al*: **Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation**. *N Engl J Med* 2011, **365**(11):981-992. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21870978

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1107039

360. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, Byon W, Hijazi Z, Lopes RD, Alexander JH *et al*: **Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease**. *Circulation* 2020, **141**(17):1384-1392. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160801

361. **Public Assessment Report - Lixiana** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002629/human_med_001874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

362. Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, Foo D, Chin JJ, Lim BP: **Clinical and Safety Outcomes of Oral Antithrombotics for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-analysis**. *J Am Med Dir Assoc* 2015, **16**(12):1103 e1101-1119. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527225

363. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvete I, Hoxmark C, Falck P, Solli O, Jonasson C: **A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants**. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017, **3**(1):28-36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680880

364. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjemdahl P: **Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study**. *Europace* 2017. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177459

365. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.33 Fysisk aktivitet vid stroke**; 2021.

366. **Hud - terapikompendium** [https://www.akademiska.se/contentassets/f6325f8312c5414e8f7fa29bacad8ea7/terapikompendium-2017.pdf]

367. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M: **Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review**. *Br J Dermatol* 2015, **172**(3):616-641. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294700

368. Mochizuki T, Tsuboi R, Iozumi K, Ishizaki S, Ushigami T, Ogawa Y, Kaneko T, Kawai M, Kitami Y, Kusuhara M *et al*: **Guidelines for the management of dermatomycosis (2019)**. *J Dermatol* 2020, **47**(12):1343-1373. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32978814

369. Taudorf EH, Jemec GBE, Hay RJ, Saunte DML: **Cutaneous candidiasis - an evidence-based review of topical and systemic treatments to inform clinical practice**. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, **33**(10):1863-1873. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31287594

370. Rotta I, Otuki MF, Sanches AC, Correr CJ: **Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis**. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2012, **58**(3):308-318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735222

371. Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, Lindskov R, Foged EK, Saunte DM, Danish Society of D: **Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases**. *Acta Derm Venereol* 2015, **95**(1):12-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556907

372. Faergemann J, Fredriksson T: **Propylene glycol in the treatment of tinea versicolor**. *Acta Derm Venereol* 1980, **60**(1):92-93. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6153851

373. Faergemann J: **Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor**. *American journal of clinical dermatology* 2000, **1**(2):75-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702314

374. Gupta AK, Versteeg SG: **Topical Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review**. *American journal of clinical dermatology* 2017, **18**(2):193-213. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27804089

375. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH: **Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment**. *J Cutan Med Surg* 2017, **21**(6):525-539. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639462

376. Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D, Kaufmann R, Lecha M, Faergemann J, Kerrouche N, Sidou F: **A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement**. *Br J Dermatol* 2007, **157**(1):149-157. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553051

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2007.07974.x/abstract

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2133.2007.07974.x/asset/j.1365-2133.2007.07974.x.pdf?v=1&t=hp2npgvn&s=5d1a476a3fe31654039d5193db7d02d907ad2056

377. **SPC Sporanox** [www.fass.se]

378. **Atopisk dermatit** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/atopisk-dermatit]

379. **Läkemedelsbehandling av psoriasis och psoriasisartrit** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Psoriasis/]

380. Koo J, Tyring S, Werschler WP, Bruce S, Olesen M, Villumsen J, Bagel J: **Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris--A randomized phase II study**. *J Dermatolog Treat* 2016, **27**(2):120-127. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26444907

381. Malecic N, Young H: **Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy**. *Psoriasis (Auckl)* 2016, **6**:153-163. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387602

382. **Nationella riktlinjer för vård vid psoriasis** [http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2019/2019-3-11]

383. **Behandling av akne** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-akne--behandlingsrekommendation#hmainbody1]

384. van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, Graber MA, Fedorowicz Z: **Interventions for rosacea**. *Cochrane Database Syst Rev*, **3**:CD003262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21412882

385. Gray NA, Tod B, Rohwer A, Fincham L, Visser WI, McCaul M: **Pharmacological interventions for periorificial (perioral) dermatitis in children and adults: a systematic review**. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022, **36**(3):380-390. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34779023

386. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F: **Perioral dermatitis: Diagnosis, proposed etiologies, and management**. *J Cosmet Dermatol* 2021, **20**(12):3839-3848. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33751778

387. **Huvudlöss** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Huvudloss/]

388. Nordlund JJ: **Cutaneous ectoparasites**. *Dermatol Ther* 2009, **22**(6):503-517. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19889135

389. Buffet M, Dupin N: **Current treatments for scabies**. *Fundam Clin Pharmacol* 2003, **17**(2):217-225. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12667233

390. **Skabb** [http://www.1177.se/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Skabb/]

391. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, Grattan CE, Kapp A, Maurer M, Merk HF *et al*: **EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria**. *Allergy* 2009, **64**(10):1427-1443. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19772513

392. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R *et al*: **The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria**. *Allergy* 2018, **73**(7):1393-1414. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336054

393. Wolf JE, Jr., Taylor JR, Tschen E, Kang S: **Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses**. *Int J Dermatol* 2001, **40**(11):709-713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11737438

394. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y: **Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel**. *Br J Dermatol* 2002, **146**(1):94-100. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11841372

395. Pirard D, Vereecken P, Melot C, Heenen M: **Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies**. *Arch Dermatol Res* 2005, **297**(5):185-189. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235081

http://download.springer.com/static/pdf/482/art%253A10.1007%252Fs00403-005-0601-9.pdf?auth66=1386946102_d87656fe17ec337fa35e2684350f943e&ext=.pdf

396. Pflugfelder A, Welter AK, Leiter U, Weide B, Held L, Eigentler TK, Dirschka T, Stockfleth E, Nashan D, Garbe C: **Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group**. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, **26**(1):48-53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414035

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1468-3083.2011.04005.x/asset/j.1468-3083.2011.04005.x.pdf?v=1&t=hp2p05r5&s=8ebadd32675a572578bdb697e985f2d8b6e42b98

397. Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, Lee JH: **Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials**. *Arch Dermatol* 2005, **141**(4):467-473. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837864

http://archderm.jamanetwork.com/data/Journals/DERM/9500/dst40035_467_473.pdf

398. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J: **Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head**. *Br J Dermatol* 2007, **157 Suppl 2**:41-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18067631

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2133.2007.08272.x/asset/j.1365-2133.2007.08272.x.pdf?v=1&t=hp2prikz&s=2693f28f8da2c9986a1803013470c28183154bfb

399. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, Lee JH, Fox TL, Alomar A: **Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology**. *J Am Acad Dermatol* 2004, **51**(4):547-555. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389189

400. Herranz P, Morton C, Dirschka T, Azeredo RR, Roldan-Marin R: **Low-Dose 0.5% 5-Fluorouracil/10% Salicylic Acid Topical Solution in the Treatment of Actinic Keratoses**. *J Cutan Med Surg* 2016, **20**(6):555-561. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443886

401. **SPC Tolak** [www.fass.se]

402. **Aktinisk keratos och övergång till skivepitelcancer samt seborrhoisk keratos – handläggning på primärvårds nivå** [https://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-4990&docId=DocPlusSTYR-4990&filename=Aktinisk%20keratos%20och%20%C3%B6verg%C3%A5ng%20till%20skivepitelcanc

er%20samt%20seborrhoisk%20keratos%20%E2%80%93%20handl%C3%A4ggning%20p%C3%A5%20prim%C3%A4rv%C3%A5rds%20niv%C3%A5.pdf]

403. **Riktlinjer för handläggning av skivepitelscancer och basalcelsscancer** [https://ssdv.se/images/pdf/SDKOs_Riktlinjer_for_SCC__BCC_2016.pdf]

404. Nawrocki S, Cha J: **The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options**. *J Am Acad Dermatol* 2019, **81**(3):669-680. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30710603

405. **Riktlinjer för handläggning av primär hyperhidros inom dermatologi och venereologi** [https://www.ssdv.se/images/Riktlinjer_Hyperhidros_SSDV_2022_uppdaterat_5_2.pdf]

406. **SPC Axhidrox** [www.fass.se]

407. **Hyperhidrosis: oxybutynin** [https://www.nice.org.uk/advice/es10/chapter/Key-points]

408. Campanati A, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Offidani A: **Oxybutynin for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: Current State of the Art**. *Skin Appendage Disord* 2015, **1**(1):6-13. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172124

409. Pieper NT, Grossi CM, Chan WY, Loke YK, Savva GM, Haroulis C, Steel N, Fox C, Maidment ID, Arthur AJ *et al*: **Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis**. *Age Ageing* 2020, **49**(6):939-947. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32603415

410. **Läkemedelsbehandling vid faryngotonsillit** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedelsbehandling-vid-faryngotonsillit--behandlingsrekommendation]

411. **Antibiotikadosering vid övervikt (BMI > 30)** [https://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-25978&docId=DocPlusSTYR-25978&filename=Antibiotikadosering%20vid%20%C3%B6vervikt.pdf]

412. **Läkemedel vid rinosinuit** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-rinosinuit--behandlingsrekommendation]

413. **Swedres-Svarm 2023** [https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/s/swedres-svarm-2023/]

414. **Läkemedelsboken - Öron-, näs- och halssjukdomar** [http://www.lakemedelsverket.se/lakemedelsboken]

415. **Otit (akut mediaotit - AOM)** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-otit--behandlingsrekommendation]

416. **Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppen vård** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-bakteriella-hud--och-mjukdelsinfektioner---behandlingsrekommendation]

417. **Hud- och mjukdelsinfektion** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-bakteriella-hud--och-mjukdelsinfektioner---behandlingsrekommendation]

418. Hussain K, Bandyopadhyay A, Roberts N, Mughal N, Moore LSP, Fuller LC: **Panton-Valentine leucocidin-producing Staphylococcus aureus: a clinical review**. *Clinical and experimental dermatology* 2022, **47**(12):2150-2158. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36040400

419. **Läkemedelsbehandling av borreliainfektion** [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Borrelia/]

420. Parthasarathy S, Shah S, Raja Sager A, Rangan A, Durugu S: **Staphylococcus lugdunensis: Review of Epidemiology, Complications, and Treatment**. *Cureus* 2020, **12**(6):e8801. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32617242

421. **Hud- och mjukdelsinfektioner** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-bakteriella-hud--och-mjukdelsinfektioner---behandlingsrekommendation]

422. **Människo-, katt- och hundbett – infekterade** [https://kunskapsstodforvardgivare.se/omraden/akut-vard/behandlingsprogram/akut-internmedicin/infektionssjukdomar/mannisko--katt--och-hundbett---infekterade]

423. Medeiros I, Saconato H: **Antibiotic prophylaxis for mammalian bites**. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD001738. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406003

424. Westling K, Bygdeman S, Engkvist O, Jorup-Ronstrom C: **Pasteurella multocida infection following cat bites in humans**. *J Infect* 2000, **40**(1):97-98. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762122

425. Westling K, Farra A, Cars B, Ekblom AG, Sandstedt K, Settergren B, Wretlind B, Jorup C: **Cat bite wound infections: a prospective clinical and microbiological study at three emergency wards in Stockholm, Sweden**. *J Infect* 2006, **53**(6):403-407. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16483663

426. Dendle C, Looke D: **Review article: Animal bites: an update for management with a focus on infections**. *Emerg Med Australas* 2008, **20**(6):458-467. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125823

427. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ: **Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group**. *N Engl J Med* 1999, **340**(2):85-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887159

428. Sinwar PD: **Overwhelming post splenectomy infection syndrome - review study**. *Int J Surg* 2014, **12**(12):1314-1316. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25463041

429. **UVI - Urinvägsinfektioner i öppenvård** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/UVI---urinvagsinfektioner-i-oppenvard/]

430. **Cefixim** [https://strama.se/wp-content/uploads/2021/07/Brist-pa-ceftibuten-210629.pdf]

431. Cronberg S, Banke S, Bergman B, Boman H, Eilard T, Elbel E, Hugo-Persson M, Johansson E, Kuylenstierna N, Lanbeck P *et al*: **Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime**. *Scand J Infect Dis* 2001, **33**(5):339-343. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11440218

432. Sandberg T, Englund G, Lincoln K, Nilsson LG: **Randomised double-blind study of norfloxacin and cefadroxil in the treatment of acute pyelonephritis**. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990, **9**(5):317-323. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2197091

433. Stamm WE, McKevitt M, Counts GW: **Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial**. *Ann Intern Med* 1987, **106**(3):341-345. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3492950

434. **Urinvägsinfektioner hos vuxna** [https://infektion.net/knowledge/vardprogram-uvi-hos-vuxna/]

435. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergard A, Otto G, Settergren B, Ekman GS: **Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial**. *Lancet* 2012, **380**(9840):484-490. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726802

436. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, van Aartrijk AM, van der Reijden TJ, Vollaard AM, Delfos NM, van 't Wout JW, Blom JW, Spelt IC *et al*: **Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women**. *BMC Med* 2017, **15**(1):70. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366170

437. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA: **Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute**

uncomplicated pyelonephritis pyelonephritis in women: a randomized trial. *Jama* 2000, **283**(12):1583-1590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10735395

438. **Urinvägsinfektioner hos män** [https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/u/urinvagsinfektioner-hos-man/]

439. Ulleryd P, Sandberg T: **Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up**. *Scand J Infect Dis* 2003, **35**(1):34-39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12685882

440. **European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections** [https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/Chlamydia2015.pdf]

441. **Sexually Transmitted Diseases - Treatment Guidelines, 201** [https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/default.htm]

442. **Sexuellt överförbara bakteriella infektioner** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/antibiotika-vid-sexuellt-overforbara-bakteriella-infektioner--behandlingsrekommendation]

443. Adimora AA: **Treatment of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infections in adults**. *Clin Infect Dis* 2002, **35**(Suppl 2):S183-186. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353204

http://cid.oxfordjournals.org/content/35/Supplement_2/S183.full.pdf

444. Horner P: **The case for further treatment studies of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infection**. *Sex Transm Infect* 2006, **82**(4):340-343. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877590

http://sti.bmj.com/content/82/4/340

http://sti.bmj.com/content/82/4/340.full.pdf

445. **SPC Valtrex** [www.fass.se]

446. **Farmakoterapi vid herpes simplex, varicella och herpes zosterinfektioner - rekommendationer** [https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hsv-vzv-rek.pdf]

447. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J, Worm AM, Uexkull N, Esmann J, Strand A, Ingamells AJ *et al*: **Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group**. *Genitourin Med* 1997, **73**(2):110-116. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215092

448. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R: **Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group**. *Sex Transm Dis* 1997, **24**(8):481-486. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9293612

449. Gupta R, Wald A, Krantz E, Selke S, Warren T, Vargas-Cortes M, Miller G, Corey L: **Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract**. *J Infect Dis* 2004, **190**(8):1374-1381. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378428

450. Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, Chambers LO, Robinson JM, Corey L: **Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group**. *J Infect Dis* 1998, **178**(3):603-610. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728526

451. Tyring SK, Douglas JM, Jr., Corey L, Spruance SL, Esmann J: **A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group**. *Arch Dermatol* 1998, **134**(2):185-191. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9487210

452. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ: **Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults**. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, **39**(7):1546-1553.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7492102

453. Lin WR, Lin HH, Lee SS, Tsai HC, Huang CK, Wann SR, Chen YS, Chiang SC, Yen MY, Liu YC: **Comparative study of the efficacy and safety of valaciclovir versus acyclovir in the treatment of herpes zoster**. *J Microbiol Immunol Infect* 2001, **34**(2):138-142. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456360

454. **Tandvårdens läkemedel** [https://kunskapsstyrningvard.se/download/18.51a2292e1900c66f385a1aa4/1719314056658/Tandvardens-Lakemedel-2024-2025.pdf]

455. **Rekommendationer för antibiotika - behandling i tandvården** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/antibiotika-i-tandvarden---behandlingsrekommendation]

456. **Levnadsvanor Region Uppsala – kunskapsunderlag** [http://publikdocplus.lul.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-12834&docId=DocPlusSTYR-12834]

457. Dahlin S, Gunnerbeck A, Wikstrom AK, Cnattingius S, Edstedt Bonamy AK: **Maternal tobacco use and extremely premature birth - a population-based cohort study**. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016, **123**(12):1938-1946. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411948

458. **Nordic Nutrition Recommendations 2023** [https://www.norden.org/en/publication/nordic-nutrition-recommendations-2023]

459. **Magsyrarelaterade symtom** [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33e31/1510316367688/rapport-magsyra.pdf]

460. Lin JH, Chremos AN, Yeh KC, Antonello J, Hessey GA, 2nd: **Effects of age and chronic renal failure on the urinary excretion kinetics of famotidine in man**. *Eur J Clin Pharmacol* 1988, **34**(1):41-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2896129

461. Takabatake T, Ohta H, Maekawa M, Yamamoto Y, Ishida Y, Hara H, Nakamura S, Ushiogi Y, Kawabata M, Hashimoto N *et al*: **Pharmacokinetics of famotidine, a new H2-receptor antagonist, in relation to renal function**. *Eur J Clin Pharmacol* 1985, **28**(3):327-331. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2861096

462. Odeh M, Oliven A: **Central nervous system reactions associated with famotidine: report of five cases**. *J Clin Gastroenterol* 1998, **27**(3):253-254. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802455

463. **Outredd dyspepsi, okomplicerade duodenal- och ventrikelsår samt funktionell dyspepsi** [https://svenskgastroenterologi.se/kunskap/outredd-dyspepsi-okompliceradeduodenal-och-ventrikelsar-samtfunktionell-dyspepsi/]

464. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D: **Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia**. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD001960. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054151

465. **Dyspepsi och reflux** [http://sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Dyspepsi-och-reflux-/]

466. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB: **Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies**. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, **25**(2):143-153. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229239

467. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, Umscheid CA, Lewis JD: **Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis**. *Dis Esophagus* 2017, **30**(5):1-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375448

468. Lodrup AB, Reimer C, Bytzer P: **Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment**. *Scand J Gastroenterol* 2013, **48**(5):515-522. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23311977

http://informahealthcare.com/doi/pdfplus/10.3109/00365521.2012.746395

469. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL: **Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion**. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, **21**(2):149-154. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679764

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2036.2004.02271.x/asset/j.1365-2036.2004.02271.x.pdf?v=1&t=hncad9v0&s=372aa0acef897bd135b629db24175341142176d7

470. Lundgren C: **FAS UT 2024**. *Studentlitteratur* 2024

471. De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, de Vries DR, Smout AJ, Siersema PD: **Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease**. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, **30**(11-12):1091-1102. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758397

472. Mion F, Dargent J: **Gastro-oesophageal reflux disease and obesity: pathogenesis and response to treatment**. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2014, **28**(4):611-622. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194179

473. Badillo R, Francis D: **Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease**. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* 2014, **5**(3):105-112. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25133039

474. Ford AC, Moayyedi P: **Dyspepsia**. *BMJ* 2013, **347**:f5059. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990632

475. Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Sakurai J, Kondo T, Matsumoto T: **Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia**. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2011, **26 Suppl 3**:53-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21443711

476. **Janusmed fosterpåverkan** [http://www.janusinfo.se/]

477. **Janusmed amning** [http://www.janusinfo.se/]

478. **Ont i magen - metoder för diagnos och behandling av dyspepsi** [http://sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Ont-i-magen---metoder-for-diagnos-och-behandling-av-dyspepsi/]

479. **Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care** [http://guidance.nice.org.uk/CG17]

480. Scheiman JM, Hindley CE: **Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events**. *Clin Ther* 2010, **32**(4):667-677. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20435236

481. Pilotto A, Franceschi M, Maggi S, Addante F, Sancarlo D: **Optimal management of peptic ulcer disease in the elderly**. *Drugs & aging* 2010, **27**(7):545-558. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20583849

482. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE: **Peptic ulcer disease**. *Lancet* 2009, **374**(9699):1449-1461. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683340

483. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH: **Peptic ulcer disease today**. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology* 2006, **3**(2):80-89. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456574

484. Garrow D, Delegge MH: **Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the US population**. *Digestive diseases and sciences* 2010, **55**(1):66-72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160043

485. Everhart JE, Byrd-Holt D, Sonnenberg A: **Incidence and risk factors for self-reported peptic ulcer disease in the United States**. *American journal of epidemiology* 1998, **147**(6):529-536. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521179

486. Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen L: **Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults**. *Gut* 2003, **52**(2):186-193. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12524398

487. Wang FW, Tu MS, Mar GY, Chuang HY, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI: **Prevalence and risk factors of asymptomatic peptic ulcer disease in Taiwan**. *World journal of gastroenterology : WJG* 2011, **17**(9):1199-1203. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21448426

488. Marshall JK, Irvine EJ: **Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis**. *Am J Gastroenterol* 2000, **95**(7):1628-1636.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10925961

489. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, Koval G, Nichols T, Targan S, Fleishman C *et al*: **A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis**. *Am J Gastroenterol* 1997, **92**(10):1867-1871. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9382054

490. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G *et al*: **Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management**. *J Crohns Colitis* 2012, **6**(10):991-1030. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040451

491. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL: **Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation**. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(7):CD007570. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20614462

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007570.pub2/asset/CD007570.pdf?v=1&t=hp2ow79w&s=c1334f1fa0d90235de4b7e25bb809e0adc7d0b9b

492. **Kapitel 31: Mag-tarmkanalens sjukdomar** [www.fyss.se]

493. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H: **Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax(R)) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation**. *J Nutr Health Aging* 2017, **21**(4):429-439. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346570

494. **European Public Assessment Report - Resolor** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/resolor#assessment-history]

495. Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, Schiefke I, Filip R, Gabalec L, Dina I, Stephenson D, Kerstens R, Etherson K *et al*: **A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation**. *Am J Gastroenterol* 2015, **110**(5):741-748. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25869393

496. **Resolor : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001012/human_med_001030.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

497. Piessevaux H, Corazziari E, Rey E, Simren M, Wiechowska-Kozlowska A, Kerstens R, Cools M, Barrett K, Levine A: **A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride**. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015, **27**(6):805-815. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808103

498. Muller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L: **A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation**. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2010, **22**(9):991-998, e255. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529205

499. Ke M, Zou D, Yuan Y, Li Y, Lin L, Hao J, Hou X, Kim HJ: **Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study**. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012, **24**(11):999-e541. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882724

500. Cinca R, Chera D, Gruss HJ, Halphen M: **Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation -- a comparison in a controlled environment**. *Aliment Pharmacol Ther* 2013, **37**(9):876-886. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480216

501. Hanauer SB: **The role of loperamide in gastrointestinal disorders**. *Rev Gastroenterol Disord* 2008, **8**(1):15-20.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18477966

502. **PRAC recommendations on signals** [https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf]

503. Wu PE, Juurlink DN: **Clinical Review: Loperamide Toxicity**. *Ann Emerg Med* 2017, **70**(2):245-252. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28506439

504. **Funktionell tarmsjukdom** [https://svenskgastroenterologi.se/kunskap/funktionell-tarmsjukdom-nationell-riktlinje/]

505. Cozma-Petrut A, Loghin F, Miere D, Dumitrascu DL: **Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients!** *World journal of gastroenterology : WJG* 2017, **23**(21):3771-3783. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28638217

506. Hill P, Muir JG, Gibson PR: **Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet**. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017, **13**(1):36-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420945

507. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, Quigley EMM, Moayyedi P: **A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome**. *The American journal of gastroenterology* 2018, **113**(9):1290-1300. <Go to ISI>://MEDLINE:30046155

508. Tornblom H, Drossman DA: **Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain**. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015, **27**(4):455-467. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651186

509. Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, Akyuz F, Akpinar H, Barboi O, Bodini G, Bor S, Chiarioni G *et al*: **Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility**. *United European Gastroenterol J* 2022, **10**(6):556-584. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35695704

510. **Constella: EPAR - Public assessment report** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/constella#assessment-history-section]

511. Yang Y, Fang J, Guo X, Dai N, Shen X, Yang Y, Sun J, Bhandari BR, Reasner DS, Cronin JA *et al*: **Linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation: A Phase 3 randomized trial in China and other regions**. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2018, **33**(5):980-989. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319191

512. **Behandling av IBS (irritabel tarm) och funktionell förstoppning med probiotika, prebiotika och synbiotika** [http://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-kommentar/behandling-av-ibs-irritabel-tarm-och-funktionell-forstoppning-med-probiotika-prebiotika-och-synbiotika/]

513. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P: **Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome**. *Aliment Pharmacol Ther* 2018, **48**(10):1044-1060. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30294792

514. Wang Y, Chen N, Niu F, Li Y, Guo K, Shang X, E F, Yang C, Yang K, Li X: **Probiotics therapy for adults with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of 10 RCTs**. *Int J Colorectal Dis* 2022, **37**(11):2263-2276. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36251040

515. Konstantis G, Efstathiou S, Pourzitaki C, Kitsikidou E, Germanidis G, Chourdakis M: **Efficacy and safety of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria**. *Clin Nutr* 2023, **42**(5):800-809. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37031468

516. Läkemedelsverket: **Huvudvärk**. *Läkemedelsboken* 2015. www.lakemedelsboken.se

517. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS, European Federation of Neurological S: **EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force**. *Eur J Neurol* 2009, **16**(9):968-981. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708964

518. Fick J, Kai L, Lindberg R, Brorström-Lundén E: **Results from the Swedish National Screening Programme 2010**. *Subreport 3 Pharmaceuticals* 2010

519. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ: **Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults**. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD008041. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20393963

520. **Triptanläkemedel mot migrän får förändrad subvention** [https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/omprovning-av-lakemedel/arkiv-avslutade-omprovningar-lakemedel/2010-07-06-triptanlakemedel-mot-migran-far-forandrad-subvention.html?query=L%C3%A4kemedel%20mot%20migr%C3%A4n]

521. Rau JC, Dodick DW: **Other Preventive Anti-Migraine Treatments: ACE Inhibitors, ARBs, Calcium Channel Blockers, Serotonin Antagonists, and NMDA Receptor Antagonists**. *Curr Treat Options Neurol* 2019, **21**(4):17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30880363

522. Tassorelli C, Sances G, Avenali M, De Icco R, Martinelli D, Bitetto V, Nappi G, Sandrini G: **Botulinum toxin for chronic migraine: Clinical trials and technical aspects**. *Toxicon* 2018, **147**:111-115. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877509

523. **Nationellt ordnat införande av nya läkemedel** [https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande.4.7c82b0fc1638b8db71b12b21.html]

524. **European Public Assessment Report - Aimovig** [https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=aimovig&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&page=1]

525. **AJOVY: EPAR - Public assessment report** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy#assessment-history-section]

526. **Emgality: EPAR - Public assessment report** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality#assessment-history-section]

527. **Vyepti: EPAR - Public Assessment Report** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti#assessment-history-section]

528. **Epilepsi** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer?q=epilepsi]

529. **Riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom** [https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2023/09/Swemodis-Riktlinjer-for-utredning-och-behandling-av-Parkinsons-sjukdom-version_9_20220226.pdf]

530. **Nationella riktlinjer för multipel skleros (MS) och Parkinsons sjukdom** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/ms-och-parkinsons-sjukdom/]

531. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.26 Fysisk aktivitet vid Parkinsons sjukdom**; 2021.

532. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV: **Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature**. *Sleep Med Rev* 2012, **16**(4):283-295. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795081

533. Molokwu OC: **Appropriate use of dopamine agonists and levodopa in restless legs syndrome in an ambulatory care setting**. *Ann Pharmacother* 2008, **42**(5):627-632. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381842

534. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, Jennum P, Partinen M, Fer D *et al*: **European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society**. *Eur J Neurol* 2012, **19**(11):1385-1396. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937989

535. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, Hogl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, Hadjigeorgiou G, Inoue Y, Manconi M, Oertel W *et al*: **Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation**. *Sleep Med* 2016, **21**:1-11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27448465

536. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, Fink HA: **Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis**. *JAMA Intern Med* 2013, **173**(7):496-505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460396

537. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Garcia-Borreguero D, Hogl B, Hopp M, Bosse B, Oksche A, Reimer K, Winkelmann J *et al*: **Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension**. *The Lancet Neurology* 2013, **12**(12):1141-1150. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140442

538. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Hogl B, Manconi M, Montplaisir J, Inoue Y, Allen RP: **The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group**. *Sleep Med* 2013, **14**(7):675-684. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23859128

539. Sharma K: **Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review)**. *Mol Med Rep* 2019, **20**(2):1479-1487. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31257471

540. Birks J: **Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD005593. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437532

541. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Batsman S, Wetterholm AL, Jansson-Blixt C, Haglund A, Severe Alzheimer's Disease Study G: **Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study**. *Lancet* 2006, **367**(9516):1057-1065. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581404

542. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, Donepezil MSIG: **A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease**. *Neurology* 2001, **57**(4):613-620. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11524468

543. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C *et al*: **Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease**. *N Engl J Med* 2012, **366**(10):893-903. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397651

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1106668

544. **Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/demens/]

545. Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH: **Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis**. *Exp Ther Med* 2019, **17**(3):1611-1624. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30783428

546. **European Public Assessment Report - Exelon** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exelon]

547. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J: **Memantine for dementia**. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, **3**:CD003154. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30891742

548. **Citalopram - sänkt maxdos rekommenderas** [http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2011/Citalopram--sankt-maxdos-rekommenderas/]

549. **Escitalopram - sänkt maxdos för äldre rekommenderas** [http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2011/Escitalopram--sankt-maxdos-for-aldre-rekommenderas/]

550. **Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre** [https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2017-6-7.pdf]

551. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **2.8 Fysisk aktivitet vid demens**; 2021.

552. Bessey LJ, Walaszek A: **Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia**. *Curr Psychiatry Rep* 2019, **21**(8):66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31264056

553. Gareri P, Segura-Garcia C, Manfredi VG, Bruni A, Ciambrone P, Cerminara G, De Sarro G, De Fazio P: **Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review**. *Clin Interv Aging* 2014, **9**:1363-1373. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170260

554. Trifiro G, Spina E, Gambassi G: **Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile?** *Pharmacol Res* 2009, **59**(1):1-12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977443

555. Jonsson AK, Schill J, Olsson H, Spigset O, Hagg S: **Venous Thromboembolism During Treatment with Antipsychotics: A Review of Current Evidence**. *CNS drugs* 2018, **32**(1):47-64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29423659

556. Rodda J, Morgan S, Walker Z: **Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine**. *Int Psychogeriatr* 2009, **21**(5):813-824. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538824

557. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J, Brown RC, Katona CL: **Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis**. *Ann Pharmacother* 2008, **42**(1):32-38. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056833

558. Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, Chou KR: **Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis**. *PLoS One* 2017, **12**(8):e0183586. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827830

559. Henry G, Williamson D, Tampi RR: **Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence**. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011, **26**(3):169-183. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429956

560. Wang F, Feng TY, Yang S, Preter M, Zhou JN, Wang XP: **Drug Therapy for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia**. *Curr Neuropharmacol* 2016, **14**(4):307-313. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644152

561. Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T: **A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil**. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19**(1):9-18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716694

562. Tampi RR, Tampi DJ: **Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized controlled trials**. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014, **29**(7):565-574. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25551131

563. **Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-osteoporos-for-att-forhindra-benskorhetsfrakturer---behandlingsrekommendation]

564. **Produktresumé Prolia** [www.fass.se]

565. **Monografi Forsteo (teriparatid)** [http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-Arkiv/Forsteo-teriparatid/]

566. **Evenity: EPAR - Public assessment report** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity]

567. Zhu K, Prince RL: **Lifestyle and Osteoporosis**. *Current osteoporosis reports* 2014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416958

568. Christianson MS, Shen W: **Osteoporosis prevention and management: nonpharmacologic and lifestyle options**. *Clinical obstetrics and gynecology* 2013, **56**(4):703-710. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24047936

569. **Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society**. *Menopause* 2010, **17**(1):25-54; quiz 55-26. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061894

570. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K: **The effects of smoking on bone metabolism**. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for*

Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2012, **23**(8):2081-2092. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349964

571. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C: **Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms**. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2012, **23**(1):1-16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927919

572. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid osteoporos**; 2021.

573. **Nationellt vårdprogram för palliativ vård** [https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/palliativ-vard/]

574. **Smärtlindring i livets slutskede** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-smarta-i-livets-slutskede]

575. Abbey J, Piller N, De Bellis A, Esterman A, Parker D, Giles L, Lowcay B: **The Abbey pain scale: a 1-minute numerical indicator for people with end-stage dementia**. *International journal of palliative nursing* 2004, **10**(1):6-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966439

576. Torvik K, Kaasa S, Kirkevold O, Saltvedt I, Holen JC, Fayers P, Rustoen T: **Validation of Doloplus-2 among nonverbal nursing home patients--an evaluation of Doloplus-2 in a clinical setting**. *BMC geriatrics* 2010, **10**:9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20170535

http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2318-10-9.pdf

577. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M *et al*: **Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC**. *Lancet Oncol* 2012, **13**(2):e58-68. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300860

578. Personlig kommunikation med Stephen Butler - smärtkliniken (Akademiska sjukhuset Uppsala): november 2011

579. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De Andres J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T *et al*: **Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain**. *Curr Med Res Opin* 2008, **24**(12):3503-3512. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032132

580. **Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/palliativ-vard/]

581. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE: **A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea**. *Thorax* 2002, **57**(11):939-944. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12403875

http://thorax.bmj.com/content/57/11/939.full.pdf

582. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C: **Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea**. *BMJ* 2003, **327**(7414):523-528. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958109

http://www.bmj.com/content/327/7414/523

583. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C: **Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults**. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD007354. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091630

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007354.pub2/asset/CD007354.pdf?v=1&t=hp2pqpb1&s=5d6d8db1abd01934e6c3e9ad1cb62c52d8bdeaed

584. Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, Ward A, Yates P, Ryan S, Hardy JR: **Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients**. *Drugs* 2008, **68**(18):2575-2590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19093700

http://download.springer.com/static/pdf/467/art%253A10.2165%252F0003495-200868180-00004.pdf?auth66=1386944040_9acdfc0b387e421e4017a688c8193452&ext=.pdf

585. **Läkemedelrekommendationer vid illamående - palliativ vård** [https://plus.rjl.se/infopage.jsf?childId=14997&nodeId=39801]

586. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, Gootjes JR, Nabal M, Noguera A, Ripamonti C *et al*: **The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations**. *Palliat Med* 2008, **22**(7):796-807. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838491

http://pmj.sagepub.com/content/22/7/796.full.pdf

587. **Palliativ vård - kunskapsunderlag** [http://publikdocplus.lul.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-1576&docId=DocPlusSTYR-1576]

588. McClurg D, Lowe-Strong A: **Does abdominal massage relieve constipation?** *Nursing times* 2011, **107**(12):20-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21520798

589. Fiore M, Jaén C, Baker T: **Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical Practive Guideline.** *US Department of Health and Human Services* 2008, **http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12520&search=tobacco**

590. Lindson N, Theodoulou A, Ordonez-Mena JM, Fanshawe TR, Sutton AJ, Livingstone-Banks J, Hajizadeh A, Zhu S, Aveyard P, Freeman SC *et al*: **Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses**. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, **9**(9):CD015226. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37696529

591. **Monografi Zyban (bupropion)** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Monografier-Humanlakemedel/Humanlakemedel-Arkiv/Zyban-bupropionhydroklorid-ambfebutamon/]

592. [www.fass.se]

593. **SPC Champix** [www.fass.se]

594. **FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of cardiovascular adverse events** [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm]

595. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM: **Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA Intern Med* 2018, **178**(5):622-631. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630702

596. **Asmoken (cytisin)** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Monografier-Humanlakemedel/Humanlakemedel-/Asmoken-cytisin-tablett/]

597. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J: **Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation**. *N Engl J Med* 2011, **365**(13):1193-1200. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991893

598. Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubaeva A: **A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation in Medium-dependent Workers**. *Journal of Smoking Cessation* 2008, **1**(3):57-62

599. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, Parag V, Bassett B, Bullen C: **Cytisine versus nicotine for smoking cessation**. *N Engl J Med* 2014, **371**(25):2353-2362. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517706

600. Hajek P, McRobbie H, Myers K: **Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis**. *Thorax* 2013, **68**(11):1037-1042. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404838

601. Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R: **An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation**. *Tob Control* 2006, **15**(6):481-484. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130378

602. Ofori S, Lu C, Olasupo OO, Dennis BB, Fairbairn N, Devereaux PJ, Mbuagbaw L: **Cytisine for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis**. *Drug Alcohol Depend* 2023, **251**:110936. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37678096

603. **SPC Asmoken** [https://docetp.mpa.se/LMF/Asmoken%20tablet%20SmPC_09001bee807a3694.pdf]

604. Läkemedelsverket: **Läkemedelsbehandling av alkoholberoende**. 2007(1)

605. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ *et al*. In: *Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings.* edn. Rockville (MD); 2014.

606. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW: **Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?** *Addiction* 2013, **108**(2):275-293. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075288

607. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M: **Opioid antagonists for alcohol dependence**. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12):CD001867. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154349

608. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ *et al*: **Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis**. *JAMA* 2014, **311**(18):1889-1900. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825644

609. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M: **Acamprosate for alcohol dependence**. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(9):CD004332. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824837

610. **European Public Assessment Report - Selincro** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/selincro]

611. **SPC Selincro** [www.fass.se]

612. **Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende** [https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/missbruk-och-beroende/]

613. **Klinisk handbok - Läkemedelsberoende** [https://www.akademiska.se/contentassets/8abcf46c866743a28c0f4471c799ab71/klinisk-handbok-lakemedelsberoende-18-01-03.pdf]

614. Lader M, Tylee A, Donoghue J: **Withdrawing benzodiazepines in primary care**. *CNS drugs* 2009, **23**(1):19-34. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062773

615. **Nationella riktlinjer för vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd** [http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer]

616. **Schizofreni - läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation** [http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Schizofreni---lakemedelsbehandling-patientens-delaktighet-och-vardens-organisation/]

617. **Läkemedelsbehandling vid schizofreni – behandlingsrekommendation** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Schizofreni-1/]

618. Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Li C, Davis JM, Leucht S: **Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses**. *Lancet Psychiatry* 2017, **4**(9):694-705. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28736102

619. Smith RC, Leucht S, Davis JM: **Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis**. *Psychopharmacology (Berl)* 2019, **236**(2):545-559. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30506237

620. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Backers L, Rothe P, Cipriani A *et al*: **Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis**. *Lancet* 2019, **394**(10202):939-951. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31303314

621. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A *et al*: **Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with**

psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020, **7**(1):64-77. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31860457

622. de Almeida CG, Del Grossi Moura M, Barberato-Filho S, de Sa Del Fiol F, Motta RHL, de Cassia Bergamaschi C: **Rapid Tranquilization for Psychiatric Patients with Psychomotor Agitation: What is Known About it?** *Psychiatr Q* 2017, **88**(4):885-895. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275892

623. Patel MX, Sethi FN, Barnes TR, Dix R, Dratcu L, Fox B, Garriga M, Haste JC, Kahl KG, Lingford-Hughes A *et al*: **Joint BAP NAPICU evidence-based consensus guidelines for the clinical management of acute disturbance: De-escalation and rapid tranquillisation**. *J Psychopharmacol* 2018, **32**(6):601-640. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29882463

624. Huf G, Alexander J, Gandhi P, Allen MH: **Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression**. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, **11**:CD005146. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885664

625. Bak M, Weltens I, Bervoets C, De Fruyt J, Samochowiec J, Fiorillo A, Sampogna G, Bienkowski P, Preuss WU, Misiak B *et al*: **The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: A systematic review and meta-analysis**. *Eur Psychiatry* 2019, **57**:78-100. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30721802

626. **Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/depression-och-angest/]

627. **Depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Depression-angestsyndrom-och-tvangssyndrom-hos-barn-och-vuxna/]

628. **SPC Atarax** [www.fass.se]

629. Lew BL, Haw CR, Lee MH: **Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyzine**. *J Am Acad Dermatol* 2004, **50**(6):953-956. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153902

630. **Äldre och läkemedel** [https://regionuppsala.se/samverkanswebben/for-vardgivare/kunskapsstod/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/rekommenderade-lakemedel-for-de-mest-sjuka-och-skora-aldre/]

631. **PRAC recommends new measures to minimise known heart risks of hydroxyzine-containing medicines** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/02/news_detail_002265.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1]

632. **Nya rekommendationer för att minska risk för hjärtbiverkningar med hydroxizin** [https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2015/Nya-rekommendationer-for-att-minska-risk-for-hjartbiverkningar-med-hydroxizin/]

633. **New restrictions to minimise the risks of effects on heart rhythm with hydroxyzine-containing medicines** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/03/news_detail_002296.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1]

634. **SPC Lergigan** [www.fass.se]

635. **Behandling av ångestsyndrom** [https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/behandling-av-angestsyndrom/]

636. **Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment** [https://www.nice.org.uk/guidance/cg159]

637. Malling D, Poulsen MN, Sogaard B: **The effect of cimetidine or omeprazole on the pharmacokinetics of escitalopram in healthy subjects**. *Br J Clin Pharmacol* 2005, **60**(3):287-290. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16120067

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2125.2005.02423.x/asset/j.1365-2125.2005.02423.x.pdf?v=1&t=hp2oxa1k&s=3e32a2769e08589752d073d0e31ebd456f4edb4d

638. Rocha A, Coelho EB, Sampaio SA, Lanchote VL: **Omeprazole preferentially inhibits the metabolism of (+)-(S)-citalopram in healthy volunteers**. *Br J Clin Pharmacol* 2010, **70**(1):43-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20642546

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2125.2010.03649.x/asset/j.1365-2125.2010.03649.x.pdf?v=1&t=hp2poobc&s=0ee4dd744377f00aa705c30dda24260408b770de

639. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O: **Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline**. *Therapeutic drug monitoring* 2015, **37**(1):90-97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24887634

640. Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, Buckley DB, Rostami-Hodjegan A, Paris BL, Toren P, Parkinson A: **The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for coadministration with clopidogrel**. *Drug Metab Dispos* 2011, **39**(11):2020-2033. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795468

641. Kallen BA, Otterblad Olausson P: **Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations**. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007, **79**(4):301-308. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17216624

642. Williams M, Wooltorton E: **Paroxetine (Paxil) and congenital malformations**. *CMAJ* 2005, **173**(11):1320-1321. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16272192

643. European Medicines Agency: **Monthly report Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) February 2010 plenary meeting.** *http://wwwemaeuropaeu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/02/WC500074764pdf* 2010

644. Merlob P, Birk E, Sirota L, Linder N, Berant M, Stahl B, Klinger G: **Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur**. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009, **85**(10):837-841. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691085

645. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Berard A, Koren G: **Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors**. *Clin Ther* 2007, **29**(5):918-926. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697910

646. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St Sauver JL, Heise RH, Jr., Watson WJ: **Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy**. *Mayo Clin Proc* 2009, **84**(1):23-27. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121250

647. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, Mogun H, Levin R, Kowal M, Setoguchi S *et al*: **Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects**. *N Engl J Med* 2014, **370**(25):2397-2407. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24941178

648. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, Valdimarsdottir UA, Zoega H, Artama M, Gissler M *et al*: **Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design**. *BMJ* 2015, **350**:h1798. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888213

649. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, Doyle P, Hubbard RB, Tata LJ: **Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study**. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2014, **121**(12):1471-1481. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612301

650. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A: **Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies**. *Obstet Gynecol* 2011, **118**(1):111-120. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646927

651. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH: **Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study**. *BMJ* 2009, **339**:b3569. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776103

652. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, National Birth Defects Prevention S: **Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects**. *N Engl J Med* 2007, **356**(26):2684-2692. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596602

653. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancajas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyme HE: **Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy**. *J Pediatr* 2003, **142**(4):402-408. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712058

654. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL: **Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine**. *N Engl J Med* 1996, **335**(14):1010-1015. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8793924

655. Cohen LS, Heller VL, Bailey JW, Grush L, Ablon JS, Bouffard SM: **Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine**. *Biol Psychiatry* 2000, **48**(10):996-1000. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11082474

656. Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G: **Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine**. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002, **156**(11):1129-1132. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413342

657. Ericson A, Kallen B, Wiholm B: **Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy**. *Eur J Clin Pharmacol* 1999, **55**(7):503-508. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10501819

658. Goldstein DJ: **Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn**. *Journal of clinical psychopharmacology* 1995, **15**(6):417-420. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8748430

659. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL: **Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn**. *Obstet Gynecol* 1997, **89**(5 Pt 1):713-718. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166307

660. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K: **Citalopram in pregnancy and lactation**. *Clin Pharmacol Ther* 2002, **72**(2):184-191. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12189365

661. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D: **Placental passage of antidepressant medications**. *Am J Psychiatry* 2003, **160**(5):993-996. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727706

662. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L *et al*: **Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study**. *JAMA* 1998, **279**(8):609-610. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486756

663. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P: **Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations**. *Arch Gen Psychiatry* 2003, **60**(7):720-726. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860776

664. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G: **Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs**. *N Engl J Med* 1997, **336**(4):258-262. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8995088

665. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C *et al*: **Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac)**. *JAMA* 1993, **269**(17):2246-2248. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8474204

666. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL: **Outcomes of prenatal antidepressant exposure**. *Am J Psychiatry* 2002, **159**(12):2055-2061. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450956

667. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen PB, Lipworth L, Sorensen HT: **Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations**. *Epidemiology* 2006, **17**(6):701-704. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17028507

668. Hallberg P, Odlind V, Sjoblom V: **Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn**. *N Engl J Med* 2006, **354**(20):2188-2190; author reply 2188-2190. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710910

669. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA: **First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects**. *N Engl J Med* 2007, **356**(26):2675-2683. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596601

670. Hallberg P, Sjoblom V: **The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects**. *J Clin Psychopharmacol* 2005, **25**(1):59-73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643101

671. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA: **Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn**. *N Engl J Med* 2006, **354**(6):579-587. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467545

672. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, Boudreau DM, Smith DH, Davis RL, Willy ME *et al*: **Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn**. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009, **18**(3):246-252. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148882

673. Kallen B, Olausson PO: **Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn**. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2008, **17**(8):801-806. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314924

674. Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, Nielsen RB, Norgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U *et al*: **Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries**. *BMJ* 2012, **344**:d8012. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240235

675. Begg EJ, Duffull SB, Saunders DA, Buttimore RC, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Wilson DA: **Paroxetine in human milk**. *Br J Clin Pharmacol* 1999, **48**(2):142-147. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10417489

676. Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsen K, Spigset O: **Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes**. *The Journal of clinical psychiatry* 2004, **65**(9):1228-1234. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367050

677. Burch KJ, Wells BG: **Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk**. *Pediatrics* 1992, **89**(4 Pt 1):676-677. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1557252

678. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, Dick LM, Felix RJ, Johnson KA, Jones KL: **Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine**. *Pediatrics* 1999, **104**(5):e61. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10545587

679. Franssen EJ, Meijs V, Ettaher F, Valerio PG, Keessen M, Lameijer W: **Citalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation**. *Therapeutic drug monitoring* 2006, **28**(1):2-4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418683

680. Hagg S, Granberg K, Carleborg L: **Excretion of fluvoxamine into breast milk**. *Br J Clin Pharmacol* 2000, **49**(3):286-288. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10718788

681. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L, Widawski M, Wertheimer A, Brunhuber MV: **Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women**. *Br J Psychiatry* 2001, **179**:163-166. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483479

682. Isenberg KE: **Excretion of fluoxetine in human breast milk**. *The Journal of clinical psychiatry* 1990, **51**(4):169. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2324084

683. Jensen PN, Olesen OV, Bertelsen A, Linnet K: **Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant**. *Therapeutic drug monitoring* 1997, **19**(2):236-239. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9108657

684. Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Paech M, Ilett KF: **The amount of fluvoxamine in milk is unlikely to be a cause of adverse effects in breastfed infants**. *J Hum Lact* 2002, **18**(2):139-143. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12033075

685. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ: **Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk**. *Br J Clin Pharmacol* 1999, **48**(4):521-527. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10583022

686. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, Flanagan P, Oh W: **Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant**. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32**(6):1253-1255. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8282672

687. Mammen OK, Perel JM, Rudolph G, Foglia JP, Wheeler SB: **Sertraline and norsertraline levels in three breastfed infants**. *The Journal of clinical psychiatry* 1997, **58**(3):100-103. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9108810

688. Nordeng H, Bergsholm YK, Bohler E, Spigset O: **[The transfer of selective serotonin reuptake inhibitors to human milk]**. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001, **121**(2):199-203. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11475200

689. Ohman R, Hagg S, Carleborg L, Spigset O: **Excretion of paroxetine into breast milk**. *The Journal of clinical psychiatry* 1999, **60**(8):519-523. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485633

690. Piontek CM, Wisner KL, Perel JM, Peindl KS: **Serum fluvoxamine levels in breastfed infants**. *The Journal of clinical psychiatry* 2001, **62**(2):111-113. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247095

691. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Ilett KF: **Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants**. *Br J Clin Pharmacol* 2000, **50**(3):263-268. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971311

692. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN: **Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant**. *Biol Psychiatry* 2000, **47**(2):164-165. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664835

693. Spigset O, Carieborg L, Ohman R, Norstrom A: **Excretion of citalopram in breast milk**. *Br J Clin Pharmacol* 1997, **44**(3):295-298. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9296327

694. Spigset O, Hagg S: **[New antidepressive agents during pregnancy and lactation. Drug concentration should be monitored and the lowest possible dose administered]**. *Lakartidningen* 2004, **101**(13):1176-1181. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15101242

695. Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB: **Paroxetine in human breast milk and nursing infants**. *Am J Psychiatry* 2000, **157**(2):185-189. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671385

696. Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ, Ritchie JC, Sternberg K, Cohen LS, Nemeroff CB: **The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations**. *The Journal of clinical psychiatry* 2003, **64**(1):73-80. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12590627

697. Taddio A, Ito S, Koren G: **Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk**. *J Clin Pharmacol* 1996, **36**(1):42-47. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8932542

698. Wisner KL, Perel JM, Blumer J: **Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breast-feeding mother-infant pairs**. *Am J Psychiatry* 1998, **155**(5):690-692. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9585724

699. Wright S, Dawling S, Ashford JJ: **Excretion of fluvoxamine in breast milk**. *Br J Clin Pharmacol* 1991, **31**(2):209. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1904751

700. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC: **Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants**. *Br J Psychiatry* 1998, **172**:175-178. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519072

701. Yoshida K, Smith B, Kumar RC: **Fluvoxamine in breast-milk and infant development**. *Br J Clin Pharmacol* 1997, **44**(2):210-211. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9278215

702. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid ångestsymtom och ångestsyndrom**; 2021.

703. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS: **Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review**. *BMC geriatrics* 2015, **15**:31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879993

704. **Anticholinergic cognitive burden scale** [https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/anticholinergic-cognitive-burden-scale]

705. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE: **The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons**. *Arch Intern Med* 2008, **168**(5):508-513. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332297

706. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR: **The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity**. *J Clin Pharmacol* 2006, **46**(12):1481-1486. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101747

707. Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W: **Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data**. *Addiction* 2003, **98**(10):1371-1378. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14519173

708. **Behandling av sömnbesvär hos vuxna** [http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Behandling-av-somnbesvar-hos-vuxna/]

709. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Goncalves M *et al*: **European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia**. *J Sleep Res* 2017, **26**(6):675-700. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28875581

710. **SPC Circadin** [www.fass.se]

711. **EPAR Circadin** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin]

712. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL: **Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline**. *J Clin Sleep Med* 2017, **13**(2):307-349. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998379

713. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid insomni**; 2021.

714. **Behandling av depressionssjukdomar** [http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Behandling-av-depressionssjukdomar/]

715. **Seroxat (paroxetin) och blödningsrisk**. *Läkemedelsverket informerar* 2003(21 nov)

716. Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, Andersen M, Mellerup E, Hallas J, Garcia Rodriguez LA, Christensen K, Gaist D: **Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study**. *Stroke* 2002, **33**(6):1465-1473. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12052976

717. Chen Y, Guo JJ, Li H, Wulsin L, Patel NC: **Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study**. *Ann Pharmacother* 2008, **42**(2):177-184. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18212255

718. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH: **Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study**. *Arch Intern Med* 2003, **163**(1):59-64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12523917

719. de Abajo FJ, Jick H, Derby L, Jick S, Schmitz S: **Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors**. *Br J Clin Pharmacol* 2000, **50**(1):43-47. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10886117

720. de Abajo FJ, Montero D, Rodriguez LA, Madurga M: **Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding**. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006, **98**(3):304-310. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16611206

721. de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D: **Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study**. *Bmj* 1999, **319**(7217):1106-1109. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10531103

722. de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT: **Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects**. *Br J Clin Pharmacol* 2003, **55**(6):591-595. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12814454

723. Dukes M, Aronson J: **Meyler's side effects of drugs**, 15:e upplagan edn. Amsterdam: Elsevier; 2006.

724. Helin-Salmivaara A, Huttunen T, Gronroos JM, Klaukka T, Huupponen R: **Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population**. *Eur J Clin Pharmacol* 2007, **63**(4):403-408. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17347805

725. Kharofa J, Sekar P, Haverbusch M, Moomaw C, Flaherty M, Kissela B, Broderick J, Woo D: **Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke**. *Stroke* 2007, **38**(11):3049-3051. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17901378

726. Loke YK, Trivedi AN, Singh S: **Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs**. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, **27**(1):31-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17919277

727. Serebruany VL: **Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something?** *Am J Med* 2006, **119**(2):113-116. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16443409

728. Turner MS, May DB, Arthur RR, Xiong GL: **Clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors therapy with bleeding risks**. *J Intern Med* 2007, **261**(3):205-213. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17305643

729. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI: **Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study**. *Bmj* 2001, **323**(7314):655-658. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11566827

730. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L, Crowell MD, Keshavarzian A, Jones MP: **Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis**. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, **23**(7):937-944. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16573796

731. Vidal X, Ibanez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR: **Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study**. *Drug Saf* 2008, **31**(2):159-168. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18217791

732. Hitner H, Nagle B: **Pharmacology - An Introduction**, 6th edn: McGrawHill; 2012.

733. Chabner B, Knollman B: **Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 12th edn: McGrawHill; 2011.

734. Montejo AL, Prieto N, de Alarcon R, Casado-Espada N, de la Iglesia J, Montejo L: **Management Strategies for Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach**. *J Clin Med* 2019, **8**(10). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591339

735. Jing E, Straw-Wilson K: **Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: A narrative literature review**. *Ment Health Clin* 2016, **6**(4):191-196. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955469

736. **European Public Assessment Report - Brintellix** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brintellix]

737. Borhannejad F, Shariati B, Naderi S, Shalbafan M, Mortezaei A, Sahebolzamani E, Saeb A, Hosein Mortazavi S, Kamalzadeh L, Aqamolaei A *et al*: **Comparison of vortioxetine and sertraline for treatment of major depressive disorder in elderly patients: A double-blind randomized trial**. *J Clin Pharm Ther* 2020, **45**(4):804-811. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32420649

738. **European Public Assessment Report - Brintellix** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000915/human_med_001123.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

739. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid depression**; 2021.

740. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J: **Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain**. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001547. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796810

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD001547/asset/CD001547.pdf?v=1&t=hp2oy91p&s=00d654bd3d2e2fea00a65c2bb8da5c68f9529bb7

741. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, Chan AO, Wong J, Lam SK: **Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications**. *Am J Med* 2005, **118**(11):1271-1278. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271912

742. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW *et al*: **Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis**. *N Engl J Med* 2002, **347**(26):2104-2110. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12501222

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa021907

743. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, Hui AJ, Leung VK, Lee VW, Lai LH *et al*: **Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial**. *Lancet* 2007, **369**(9573):1621-1626. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499604

744. **Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-langvarig-smarta-hos-barn-och-vuxna--behandlingsrekommendation]

745. Sistonen J, Sajantila A, Lao O, Corander J, Barbujani G, Fuselli S: **CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure**. *Pharmacogenet Genomics* 2007, **17**(2):93-101. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301689

746. [www.fass.se]

747. **SPC Nobligan** [www.fass.se]

748. [https://janusmed.se/njurfunktion]

749. Rhodin Ae: **Långvarig smärta**. *Smärta i klinisk praxis* 2014(Studentlitteratur)

750. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C: **Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial**. *Curr Med Res Opin* 2011, **27**(1):151-162. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21162697

751. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M: **Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study**. *Expert Opin Pharmacother* 2010, **11**(11):1787-1804. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578811

752. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, Steup A, Lange B, Rauschkolb C, Haeussler J: **Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with**

oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010, **30**(8):489-505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20586515

753. Leppert W: **Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction**. *Drug design, development and therapy* 2015, **9**:2215-2231. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25931815

754. **Moventig : EPAR - Public assessment report** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/moventig#assessment-history-section]

755. Arranz LI, Rafecas M, Alegre C: **Effects of obesity on function and quality of life in chronic pain conditions**. *Curr Rheumatol Rep* 2014, **16**(1):390. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264719

756. Schnitzer TJ: **Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain**. *Clinical rheumatology* 2006, **25 Suppl 1**:S22-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741783

757. Ferreira PH, Beckenkamp P, Maher CG, Hopper JL, Ferreira ML: **Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples**. *Eur J Pain* 2013, **17**(7):957-971. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335362

758. Ferreira PH, Pinheiro MB, Machado GC, Ferreira ML: **Is alcohol intake associated with low back pain? A systematic review of observational studies**. *Manual therapy* 2013, **18**(3):183-190. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146385

759. Osmun WE, Copeland J, Parr J, Boisvert L: **Characteristics of chronic pain patients in a rural teaching practice**. *Can Fam Physician* 2011, **57**(11):e436-440. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084473

760. Thelin Bronner KB, Wennberg P, Kallmen H, Schult ML: **Alcohol habits in patients with long-term musculoskeletal pain: comparison with a matched control group from the general population**. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation* 2012, **35**(2):130-137. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426438

761. Rhodin Ae: **Långvarig dysfunktionell smärta**. *Smärta i klinisk praxis* 2014(Studentlitteratur)

762. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid fibromyalgi**; 2021.

763. **Metoder för behandling av långvarig smärta** [http://sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Metoder-for-behandling-av-langvarig-smarta/]

764. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid långvariga rygg- och nackbesvär**; 2021.

765. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS): **Fysisk aktivitet vid artros**; 2021.

766. Läkemedelsverket: **Neuropatisk smärta**. *Information från Läkemedelsverket* 2007, **18**(6)

767. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, Levy RM, Hunter CW: **A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain**. *Pain medicine* 2019, **20**(Supplement_1):S2-S12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31152178

768. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS *et al*: **Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis**. *The Lancet Neurology* 2015, **14**(2):162-173. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25575710

769. Läkemedelsverket: **Lyrica – ska vi oroa oss för missbruk?** *Information från Läkemedelsverket* 2010, **21**(3):6-7

770. Schwan S, Sundstrom A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P: **A signal for an abuse liability for pregabalin--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system**. *Eur J Clin Pharmacol*, **66**(9):947-953. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20563568

771. Evoy KE, Covvey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE: **Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS)**. *Res Social Adm Pharm* 2019, **15**(8):953-958. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31303196

772. Chiappini S, Schifano F: **A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database**. *CNS drugs* 2016, **30**(7):647-654. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312320

773. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR: **Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin**. *Drugs* 2017, **77**(4):403-426. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28144823

774. **SPC Versatis** [www.fass.se]

775. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS: **Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia**. *Pain* 1996, **65**(1):39-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8826488

776. **Lidoderm (Lidocaine) Patch** [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/20612.cfm]

777. Rowbotham MC, Davies PS, Galer BS: **Multicenter, double-blind, vehicle-controlled trial of long term use of lidocaine patches for postherpetic neuralgia [abstract 184]**. *Abstracts of the 8th World Congress of the International Association for the Study of Pain, Vancouver* 1996:274

778. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E: **Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study**. *Pain* 1999, **80**(3):533-538. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10342414

779. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M: **5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study**. *Curr Med Res Opin* 2009, **25**(7):1663-1676. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485723

http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1185/03007990903047880

http://informahealthcare.com/doi/pdfplus/10.1185/03007990903047880

780. **European Public Assessment Report - Qutenza** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qutenza]

781. **Neuropathic pain – pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings** [https://www.nice.org.uk/guidance/cg173]

782. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S, Krcevski Skvarc N, Vissers K, Wirz S, Wells C *et al*: **Standards for the management of cancer-related pain across Europe-A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain**. *Eur J Pain* 2019, **23**(4):660-668. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480345

783. van den Beuken-van Everdingen MH, de Graeff A, Jongen JL, Dijkstra D, Mostovaya I, Vissers KC, national guideline working group "Diagnosis treatment of cancer p: **Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review**. *Pain Pract* 2017, **17**(3):409-419. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207115

784. Leppert W, Buss T: **The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients**. *Curr Pain Headache Rep* 2012, **16**(4):307-313. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22644902

785. Kane CM, Hoskin P, Bennett MI: **Cancer induced bone pain**. *BMJ* 2015, **350**:h315. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25633978

786. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J *et al*: **EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia**. *Ann Rheum Dis* 2017, **76**(2):318-328. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27377815

787. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ: **Osteoarthritis**. *Lancet* 2015, **386**(9991):376-387. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748615

788. **Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2021** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/rorelseorganens-sjukdomar/]

789. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M *et al*: **OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009**. *Osteoarthritis Cartilage* 2010, **18**(4):476-499. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20170770

790. Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H: **Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials**. *Arthritis & rheumatology* 2014, **66**(3):622-636. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574223

791. Katz JN, Arant KR, Loeser RF: **Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review**. *JAMA* 2021, **325**(6):568-578. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33560326

792. Chu IJH, Lim AYT, Ng CLW: **Effects of meaningful weight loss beyond symptomatic relief in adults with knee osteoarthritis and obesity: a systematic review and meta-analysis**. *Obes Rev* 2018, **19**(11):1597-1607. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30051952

793. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L: **Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials**. *Eur J Pain* 2007, **11**(2):125-138. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682240

794. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, Hunter DJ, Ferreira ML: **Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis**. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, **2**(2):CD013273. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30801133

795. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D *et al*: **2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee**. *Arthritis & rheumatology* 2020, **72**(2):220-233. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31908163

796. **Glukosamin vid artros** [https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/smartaochreumatologiskasjukdomar/smartaochreumatologiskasjukdomar/glukosaminvidartros.5.50544c211605519723dacb6e.html]

797. Micromedex: **DrugDex**. *Thomsom Reuter* 2015

798. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Burgi E, Burgi U, Dieppe PA, Juni P: **Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip**. *Ann Intern Med* 2007, **146**(8):580-590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17438317

799. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S: **Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis**. *BMJ* 2010, **341**:c4675. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847017

800. **Förnyad utredning av de icke-selektiva NSAID-läkemedlen nu slutförd** [http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2006/Fornyad-utredning-av-de-icke-selektiva-NSAID-lakemedlen-nu-slutford-/]

801. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, Sorensen R, Rasmussen JN, Andersen SS, Abildstrom SZ *et al*: **Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study**. *Clin Pharmacol Ther* 2009, **85**(2):190-197. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987620

http://www.nature.com/clpt/journal/v85/n2/pdf/clpt2008204a.pdf

802. Moore N, Salvo F, Duong M, Blin P, Pariente A: **Cardiovascular risks associated with low-dose ibuprofen and diclofenac as used OTC**. *Expert opinion on drug safety* 2013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256349

http://informahealthcare.com/doi/pdfplus/10.1517/14740338.2014.846324

803. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA: **Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study**. *Lancet* 2005, **365**(9458):475-481. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705456

804. McGettigan P, Henry D: **Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies**. *PLoS medicine* 2011, **8**(9):e1001098. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21980265

http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001098&representation=PDF

805. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A: **Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident**. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, **25**(8):913-924. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17402995

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2036.2007.03292.x/asset/j.1365-2036.2007.03292.x.pdf?v=1&t=hp2noxg5&s=c854d384b6516ce8c286524566db9b878f9272fd

806. **Samma försiktighetsåtgärder för att förhindra allvarliga hjärt-kärlbiverkningar rekommenderas för diklofenak som för selektiva COX-2-hämmare** [http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Samma-forsiktighetsatgarder-for-att-forhindra-allvarliga-hjart-karlbiverkningar-rekommenderas-for-diklofenak-som-for-selektiva-COX-2-hammare/]

807. **Ibuprofen- and dexibuprofen-containing medicines** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ibuprofen_and_dexibuprofen_containing_medicines/human_referral_prac_000045.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f]

808. Coxib and traditional Nsaid Trialists' Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME *et al*: **Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials**. *Lancet* 2013, **382**(9894):769-779. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726390

809. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC *et al*: **Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group**. *N Engl J Med* 2000, **343**(21):1520-1528, 1522 p following 1528. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11087881

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200011233432103

810. Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, Haag M, Caputi AP, Moore N, Sturkenboom MC, Pariente A *et al*: **Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials**. *Clin Pharmacol Ther* 2011, **89**(6):855-866. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471964

http://www.nature.com/clpt/journal/v89/n6/pdf/clpt201145a.pdf

811. **Behandlingsriktlinjer reumatologi i primärvård** [https://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-14519&docId=DocPlusSTYR-14519&filename=Behandlingsriktlinjer%20reumatologi%20i%20prim%C3%A4rv%C3%A5rd.pdf]

812. **Riktlinjer för behandling av jättecellsarterit** [https://svenskreumatologi.se/grupper/arbetsgrupper/vaskuliter/]

813. **Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Jättecellsarterit (GCA)** [https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/Uppsala-lan/kunskapsstod/]

814. **Läkemedelsbehandling av gikt** [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Gikt/]

815. Laubscher T, Dumont Z, Regier L, Jensen B: **Taking the stress out of managing gout**. *Can Fam Physician* 2009, **55**(12):1209-1212. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008601

816. Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, Pascual E: **Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide**. *J Rheumatol* 1999, **26**(10):2285-2286. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10529162

817. Terkeltaub RA: **Clinical practice. Gout**. *N Engl J Med* 2003, **349**(17):1647-1655. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14573737

http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp030733

818. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH: **Systemic corticosteroids for acute gout**. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD005521. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425920

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD005521.pub2/asset/CD005521.pdf?v=1&t=hncaepc2&s=4854e60cd66de409fe6cf239700d64100412f23e

819. Fravel MA, Ernst ME: **Management of gout in the older adult**. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011, **9**(5):271-285. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849262

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1543594611001206

820. Personlig kommunikation med Ann Knight - reumatologkliniken (Akademiska sjukhuset Uppsala): november 2017

821. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen T, Janssen M, Kok MR, Radovits B, van Durme C, Baan H, van de Laar M: **Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial**. *Rheumatology (Oxford)* 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30602035

822. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Sparve E, Akerblad AC, Wiken M, So A, Pillinger MH *et al*: **A Randomized, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Gout Flares**. *Arthritis & rheumatology* 2021, **73**(8):1533-1542. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33605029

823. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Liote F *et al*: **EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)**. *Ann Rheum Dis* 2006, **65**(10):1312-1324. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16707532

824. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, Hingorani A, Jaques R, Nuki G: **British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout**. *Rheumatology (Oxford)* 2007, **46**(8):1372-1374. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17522099

825. **SPC Zyloric** [www.fass.se]

826. Cutolo M, Cimmino MA, Perez-Ruiz F: **Potency on lowering serum uric acid in gout patients: a pooled analysis of registrative studies comparing febuxostat vs. allopurinol**. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017, **21**(18):4186-4195. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29028079

827. **Att förebygga karies** [http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Att-forebygga-karies/]

828. **Nationella riktlinjer för tandvård 2022** [https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/tandvard/]

829. Scully C: **Clinical practice. Aphthous ulceration**. *N Engl J Med* 2006, **355**(2):165-172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16837680

830. Edres MA, Scully C, Gelbier M: **Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis**. *Br Dent J* 1997, **182**(4):144-146. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9062001

831. Matthews RW, Scully CM, Levers BG, Hislop WS: **Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis**. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987, **63**(2):189-191. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3469601

832. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Zuccotti GF, Leon ME, Omodeo Sale E, Pasetti M, Modena T, Perugini P, Mariani L, Orecchia R: **Tetracaine oral gel in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: final results of a phase II study**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **64**(2):392-395. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16246498

833. Redding SW, Haveman CW: **Treating the discomfort of oral ulceration resulting from cancer chemotherapy**. *Compend Contin Educ Dent* 1999, **20**(4):389-392, 394, 396. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11692345

834. LeVeque FG, Parzuchowski JB, Farinacci GC, Redding SW, Rodu B, Johnson JT, Ferretti GA, Eisenberg PD, Zimmer MB: **Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic, film-forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy**. *J Clin Oncol* 1992, **10**(12):1963-1968. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1453210

835. Yamamura K, Ohta S, Yano K, Yotsuyanagi T, Okamura T, Nabeshima T: **Oral mucosal adhesive film containing local anesthetics: in vitro and clinical evaluation**. *J Biomed Mater Res* 1998, **43**(3):313-317. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9730069

836. Alvarez Alvarez ME, Sanchez-Sousa A, Baquero F: **A reevaluation of nystatin in prophylaxis and treatment of oropharyngeal candidiasis**. *Rev Esp Quimioter* 1998, **11**(4):295-315. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9990144

837. Rodrigues JA, Lussi A, Seemann R, Neuhaus KW: **Prevention of crown and root caries in adults**. *Periodontol 2000*, **55**(1):231-249. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21134238

838. Miles DA, Bricker SL, Razmus TF, Potter RH: **Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis**. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993, **75**(3):397-402. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8469556

839. **Antibiotikaprofylax i tandvården** [https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/antibiotikaprofylax-i-tandvarden---behandlingsrekommendation]

840. **Antibiotikaprofylax, riktlinje för Folktandvården i Uppsala** [http://www.lul.se/Global/Extranät/Vårdgivare/Smittskydd/Dokument/Infoblad%20om%20antibiotikaprofylax%20tandvård%20våren%202013.pdf]

841. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B *et al*: **2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)**. *Eur Heart J* 2015, **36**(44):3075-3128. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26320109

842. **Antibiotikaprofylax för att förebygga endokardit i samband med odontologiska ingrepp** [https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2016/Antibiotikaprofylax-for-att-forebygga-endokardit-i-samband-med-odontologiska-ingrepp/]

843. Läkemedelsverket: **Urinträngningar och trängningsinkontinens – överaktiv blåsa**. *Information från Läkemedelsverket* 2011(2)

844. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J: **Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults**. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD003781. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17054185

845. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D: **The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis**. *Eur Urol* 2008, **54**(3):543-562. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18599186

846. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, Artibani W: **A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder**. *Eur Urol* 2008, **54**(4):740-763. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18632201

847. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Lohrer D, Umbehr M, Schunemann HJ, Kessels AG: **Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach**. *PLoS One* 2011, **6**(2):e16718. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21373193

http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0016718&representation=PDF

848. **European Public Assessment Report - Betmiga** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human_med_001605.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]

849. **Management of Non-neurogenic Male LUTS** [https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/]

850. **Godartad prostataförstoring med avflödeshinder** [http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Godartad-prostataforstoring-med-avflodeshinder/]

851. **Study ARI40001 – Year 1: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study to Compare the Efficacy of dutasteride/GI198745 0.5mg od Versus Finasteride 5mg od for 12 Months in the Treatment of Subjects with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Followed by an Optional 24 Months Open Label Phase** [www.clinicalstudyresults.org]

852. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh J, Khera M, McVary KT, Miner MM *et al*: **Erectile Dysfunction: AUA Guideline**. *J Urol* 2018, **200**(3):633-641. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29746858

853. **European Public Assessment Report - Spedra** [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spedra]

854. **SPC Caverject Dual** [www.fass.se]

855. Hedström M, Lidström B, K HÅ: **PHASE-20: ett nytt intstrument för skattning av möjliga läkemedelsrelaterade symtom hos äldre personer i äldreboende**. *Vård i Norden* 2009, **29**(4):9-14

856. Cronau H, Kankanala RR, Mauger T: **Diagnosis and management of red eye in primary care**. *Am Fam Physician*, **81**(2):137-144. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20082509

857. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U: **Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis**. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **9**:CD001211. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972049

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD001211.pub3/asset/CD001211.pdf?v=1&t=hp2pqa5t&s=f5e64b42a5908a440cb89bf96826eb555f26f0ea

858. Upadhyay MP, Karmacharya PC, Koirala S, Shah DN, Shakya S, Shrestha JK, Bajracharya H, Gurung CK, Whitcher JP: **The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal**. *Br J Ophthalmol* 2001, **85**(4):388-392. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11264124

859. Doughty MJ, Glavin S: **Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review**. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009, **29**(6):573-583. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19686307

860. Rosenfeld RM, Singer M, Wasserman JM, Stinnett SS: **Systematic review of topical antimicrobial therapy for acute otitis externa**. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, **134**(4 Suppl):S24-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16638474

861. Kaushik V, Malik T, Saeed SR: **Interventions for acute otitis externa**. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004740. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20091565

862. Lambert IJ: **A comparison of the treatment of otitis externa with 'Otosporin' and aluminium acetate: a report from a services practice in Cyprus**. *J R Coll Gen Pract* 1981, **31**(226):291-294. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6273551

863. **Statistik om dödsfall till följd av läkemedels- och narkotikaförgiftningar 2023** [https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2024-11-9329.pdf]

864. Jones AW, Holmgren A, Ahlner J: **Toxicology findings in suicides: concentrations of ethanol and other drugs in femoral blood in victims of hanging and poisoning in relation to age and gender of the deceased**. *J Forensic Leg Med* 2013, **20**(7):842-847. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112333

865. **Suicidförebyggande arbete** [https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/psykisk-halsa-och-suicidprevention/att-forebygga-suicid/suicidforebyggande-insatser/]

866. **Suicidprevention - Kunskapsstöd suicidprevention i Uppsala län** [https://publikdocplus.regionuppsala.se/Home/GetDocument?containerName=e0c73411-be4b-4fee-ac09-640f9e2c5d83&reference=DocPlusSTYR-26272&docId=DocPlusSTYR-26272&filename=Suicidprevention%20-%20Kunskapsst%C3%B6d%20Suicidprevention%20i%20Uppsala%20l%C3%A4n.pdf]

867. **Restriktion av medel som används i suicidsyfte** [https://respi.se/insatser/evidensbaserade-insatser/restriktion-av-medel-som-anvands-i-suicidsyfte]

868. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, van Heeringen K, Arensman E, Sarchiapone M, Carli V, Hoschl C, Barzilay R, Balazs J *et al*: **Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review**. *Lancet Psychiatry* 2016, **3**(7):646-659. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27289303

869. Turvill JL, Burroughs AK, Moore KP: **Change in occurrence of paracetamol overdose in UK after introduction of blister packs**. *Lancet* 2000, **355**(9220):2048-2049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10905911

870. **Läkemedelsboken - Farmakokinetik** [https://lakemedelsboken.se/generella-kapitel/rationell-lakemedelsanvandning/farmakokinetik/]

871. **Skattning av njurfunktion** [http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Skattning-av-njurfunktion-/]

872. Juntti-Patinen L, Kuitunen T, Pere P, Neuvonen PJ: **Drug-related visits to a district hospital emergency room**. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006, **98**(2):212-217. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445597

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_264.x/asset/j.1742-7843.2006.pto_264.x.pdf?v=1&t=hp2ov6gy&s=e573aca49b002ea35d59b8f7c4a5d626072c91a7

873. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM: **Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients**. *BMJ* 2004, **329**(7456):15-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231615

http://www.bmj.com/content/329/7456/15

874. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U: **Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization**. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2006, **15**(3):179-184. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184621

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/pds.1154/asset/1154_ftp.pdf?v=1&t=hp2ptsl0&s=1527435d9a20dc809159b3681d67c1d12052bb77

875. Odar-Cederlof I, Oskarsson P, Ohlen G, Tesfa Y, Bergendal A, Hellden A, Bergman U: **[Adverse drug effect as cause of hospital admission. Common drugs are the major part according to the cross-sectional study]**. *Lakartidningen* 2008, **105**(12-13):890-893. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461853

876. Lundkvist J, Jonsson B: **Pharmacoeconomics of adverse drug reactions**. *Fundam Clin Pharmacol* 2004, **18**(3):275-280. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15147278

877. Fryckstedt J, Asker-Hagelberg C: **[Drug-related problems common in the emergency department of internal medicine. The cause of admission in almost every third patient according to quality follow-up]**. *Lakartidningen* 2008, **105**(12-13):894-898. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461854

878. Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S: **Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study**. *Br J Clin Pharmacol* 2008, **65**(4):573-579. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18070216

http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x/asset/j.1365-2125.2007.03064.x.pdf?v=1&t=hp2pta7q&s=edb3a6ca9aed20de2d9ba8b1e3189b50641b2f9d