

KLINISK FARMAKOLOGI I STOCKHOLM 50 ÅR

Ämnets betydelse för rationell
användning av läkemedel



En jubileumsskrift utgiven 2019 av
Stiftelsen för Klinisk farmakologi och farmakoterapi

Klinisk farmakologi i Stockholm 50 år: ämnets betydelse för rationell användning av läkemedel.

En jubileumsskrift utgiven av Stiftelsen för Klinisk farmakologi och farmakoterapi.

Redaktionskommitté:

Marja-Liisa Dahl

Yvonne Elliman

Lars L Gustafsson

Georgios Panagiotidis

Staffan Rosenborg

Stockholm april 2019

ISBN: 978-91-7831-433-1

INNEHÅLL

FÖRORD

Sid 7

Anders Rane, Marja-Liisa Dahl

KLINISK FARMAKOLOGI FÅR SUCCESSIVT ÖKANDE ROLL INOM HÄLSO- OCH SJUKVÅRDEN

1. Utvecklingen av klinisk farmakologi i Sverige, särskilt i Stockholm

Sid 9

Folke Sjöqvist

2. Stockholm bildar landets första läkemedelskommitté: från koncept till Kloka Listan och Stockholmsmodellen

Sid 13

Marie-Louise Ovesjö, Lars L. Gustafsson

3. Läkemedelsvärdering och strukturerat införande av nya läkemedel

Sid 18

Paul Hjemdahl

4. Patientkonsultationer och kunskapsstöd: Läkemedelsinformationscentralen, SFINX, andra kunskapsstöd och Janusfönster

Sid 25

Ylva Böttiger, Marine Andersson, Annika Asplund, Birgit Eiermann

REGISTRERING OCH ÖVERVAKNING AV LÄKEMEDELS EFFEKT OCH SÄKERHET

5. Från biverkningsrapportering till läkemedelsepidemiologi

Sid 32

Barbro Westerholm, Ulf Bergman, Björn Wettermark

6. Klinisk farmakologi i Läkemedelsverkets tjänst

Sid 42

Gunnar Ahvén, Björn Beermann, Charlotte Asker-Hagelberg

INDIVIDUALISERAD BEHANDLING MED STÖD AV LABORATORIEANALYS

7. Läkemedelsanalyser: revolutionerande metodologiska genombrott under 50 år

Sid 47

Olof Beck, Magnus Ericsson, Camilla Linder, Anton Pohanka, Tomas Villén

8. Individualiserad farmakoterapi med stöd av TDM och farmakogenetik: historik och exempel från psykiatri

Sid 55

Marja-Liisa Dahl, Jonatan Lindb

9. Individualiserad epilepsibehandling

Sid 60

Torbjörn Tomson

10. TDM inom onkologisk sjukvård

Sid 65

Curt Peterson, Alan Fotoobi

11. Infektionsläkemedel och TDM

Sid 70

Erik Eliasson, Jaran Eriksen

BEHANDLING AV SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER

12. Läkemedelsbehandling av gravida kvinnor och barn

Sid 79

Anders Rane

13. ePed: ett lärande beslutsunderlag för pediatrik hälso- och sjukvård

Sid 87

Synnöve Lindemalm

14. Läkemedelsdosering vid nedsatt njurfunktion

Sid 93

Ingegerd Odar-Cederlöf, Anders Helldén, Staffan Rosenberg

15. Geriatrisk farmakoterapi

Sid 99

Johan Fastbom, Pauline Raaschou

16. Smärtbehandlingens utveckling

Sid 105

Anders Rane, Carl-Olav Stiller

17. Immunosuppression vid transplantation

Sid 117

Bo-Göran Ericzon, Staffan Rosenberg

KLINISK FARMAKOLOGISK UNDERVISNING

18. Grund- och fortbildning av läkare, sjuksköterskor och övrig hälso- och sjukvårdspersonal

Sid 121

Georgios Panagiotidis, Eva Wikström Jonsson

FRAMTIDSSCENARIER

19. Reflektioner kring framtidens kliniska farmakologi

Sid 127

Lars L Gustafsson, Olof Breur

FÖRFATTARPPRESENTATION

Sid 134

BILAGOR

1. Symposieprogram 21 april 2017
Sid 139
2. Avhandlingar i klinisk farmakologi vid Karolinska Institutet 1972 – 2019
Sid 141
3. Presentation av Stiftelsen för klinisk farmakologi och farmakoterapi och dess
vetenskapliga och pedagogiska verksamhet 2014 – 2018
Sid 155

Förord

Klinisk farmakologi är farmakologins barn och fysiologins barnbarn. Den introducerades i Sverige som ett akademiskt ämne med egen professur första gången vid Linköpings universitet 1970, då Sveriges yngsta universitet. Därefter följde de andra universiteten efter, och sist kom Uppsala, Sveriges äldsta universitet med inrättande av en ordinarie professur 1990.

Folke Sjöqvist innehade den första professuren i Linköping och han erhöll också den andra nyinrättade fullmaktsprofessuren vid Karolinska Institutet 1972. Folke avgick med pension 1998. Det är en stor glädje för oss som efterträtt honom i ”*rakt nedstigande led*” på denna tjänst att introducera er i ämnets unga historia vid Karolinska Institutet och i Region Stockholm¹

Det är nu drygt 50 år sedan den första lärartjänsten i ämnet inrättades på Karolinska Institutet 1967. Redan några år tidigare hade konsultverksamheten vid läkemedelskommittén tagit sin början. I undervisningen i internmedicin på Karolinska sjukhuset² och Serafimerlasarettet infördes så kallade terapikonferenser där en klinisk farmakolog diskuterade läkemedelsbehandling vid vissa sjukdomsgrupper tillsammans med en specialiserad internmedicinare. Även om den akademiska hemvisten för den nya institutionen för klinisk farmakologi var förlagd till det då 1972 nybyggda Huddinge sjukhus³ bedrevs verksamhet även på Karolinska sjukhuset i Solna och en avdelning för klinisk farmakologi med inriktning på pediatrik farmakologi inrättades där med Lars-Olof Boréus som överläkare. Klinisk verksamhet med överläkartjänster etablerades också tidigt på Södersjukhuset och Danderyds sjukhus.

Resten är, som man säger, historia. Den här jubileumsboken bygger på föredrag hållna vid Klinisk farmakologis 50-årsjubileum i april 2017 och ger många glimtar av verksamheten i Stockholm. Vårt ämne belyses utifrån ett fågelperspektiv. Antologin är på intet sätt heltäckande i sin beskrivning. Viktiga insatser inom missbruksfarmakologin och doping har t ex fått ge rum för beskrivningen av övriga verksamhetsområden.

Vi är djupt tacksamma till alla författare i antologin. Antologin utges och finansieras av Stiftelsen för Klinisk farmakologi och farmakoterapi. Dess styrelse⁴ har fungerat som redaktionskommitté och Yvonne Elliman har förtjänstfullt koordinerat arbetet som dess sekreterare. Miguel Gambell Barroso har grafiskt utformat jubileumsbokens omslag.

Vi är skyldiga Folke Sjöqvist ett stort tack som initiativtagare till jubileumssymposiet i april 2017 och till denna jubileumsbok, väl medveten om värdet av historiska återblickar, särskilt inom vårt ämne där utvecklingen accelererat med sällan skådad fart. Folke har inte bara varit svensk pionjär utan är också en internationell förgrundsgestalt inom ämnet. Hans mångåriga verksamhet på Karolinska Institutet och i Region Stockholm har satt spår som består.

Huddinge och Stockholm i april 2019

Anders Rane och Marja-Liisa Dahl

¹fram till 31 december 2018 Stockholms Läns Landsting

²numera Karolinska universitetssjukhuset Solna

³numera Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

⁴Lars L Gustafsson, Marja-Liisa Dahl, Georgios Panagiotidis, Staffan Rosenborg och Folke Sjöqvist

KLINISK FARMAKOLOGI FÅR
SUCCESSIVT ÖKANDE ROLL INOM
HÄLSO- OCH SJUKVÅRDEN

Kapitel 1.

Utvecklingen av klinisk farmakologi i Sverige, särskilt i Stockholm

Folke Sjöqvist

De allra första ansträngningarna att utveckla klinisk farmakologi i Sverige gjordes 1938, då s.k. Läkarutbildningssakkunniga föreslog att undervisning i farmakoterapi skulle införas i läkarutbildningen. Först 10 år senare föreslogs att tjänster som lärare i klinisk farmakologi skulle inrättas vid de medicinska fakulteterna. Vid Karolinska Institutet (KI) skedde detta 1956, således nästan 20 år från idé till handling.

I mars 1963 utarbetades ett PM av samtliga professorer i basal farmakologi om den önskvärda utvecklingen av ämnet klinisk farmakologi och två år senare föreslog en kommitté med Lars Werkö som ordförande och Sune Rosell som sekreterare två alternativa modeller för ämnets organisation i sjukvården. I den ena föreslogs inrättandet av professur kombinerad med överläkartjänst på universitetssjukhusen, i den andra en professur på den basalfarmakologiska institutionen kombinerad med konsulttjänst på sjukhuset. Synpunkter från sex farmakologer i Stockholm (inklusive Barbro Westerholm) som alla hade vikarierat på den befintliga lärtjänsten i klinisk farmakologi tillstyrkte den första modellen.

I april 1966 presenterades denna utredning om klinisk farmakologi för universitetskanslern (UKÄ). Man föreslog omstrukturering av lärtjänsten i klinisk farmakologi, som i Stockholm hade använts som löneutrymme för korttidsvikarier. Tjänsten döptes om till klinisk lärare med kliniskt konsultarvode från Karolinska sjukhuset (KS) och ett materialanslag på 25 000 kr.

Werkö-kommittén hade dessförinnan skickat ut ett frågeformulär till alla chefläkare vid undervisningssjukhusen för att få en uppfattning om vad man förväntade sig av klinisk farmakologi i sjukvården. Frågorna är även idag relevanta och avsåg utredningar och konsultinsatser om icke önskvärda effekter av läkemedel, bl.a. biverkningar och läkemedelsförgiftningar. En huvudfråga rörde avgränsningen mellan farmakologisk och farmaceutisk service, där man fruktade villrådighet inom sjukvården, ett problem som dock aldrig kom att uppstå.

Under perioden 1962 – 1965 utbildades tre KI-docenter i basalfarmakologi, Lars-Olof Boréus, Anders Rosén och Folke Sjöqvist, vid institutioner i klinisk farmakologi i Nordamerika. Vid hemkomsten fick de konsultbefattningar vid Serafimerlasarettet och Karolinska sjukhuset, tack vare initiativ av ämnesföreträdaren i basal farmakologi, Börje Uvnäs och respektive klinikchef (Gunnar Biörck, Börje Cronholm och John Lind). Till en början lades största vikten vid pedagogiska insatser och arbete inom läkemedelskommittén för KS/Serafen. Här var bl.a. dåvarande sjukhusdirektören Göran Karlén entusiastisk tillskyndare. Ett exempel på klinisk farmakologisk efterutbildning av KS läkarstab visas i tabell 1.

Tabell 1: Efterutbildning i klinisk farmakologi för invärtesmedicinare på Karolinska sjukhuset anno 1969 anordnad av kliniske läraren i klinisk farmakologi Folke Sjöqvist

30/10	<i>"Pharmacokinetics: applications in clinical medicine"</i> Professor Gerhard Levy, Buffalo. Professor Levy är en ledande farmakokinetiker och besöker Karolinska Institutet 30/10 – 31/10 1969.
6/11	<i>"Farmakokinetik: allmänna synpunkter exemplifierade med antiepileptika, antidepressiva, digitalis"</i> , Docent Folke Sjöqvist
13/11	<i>"Phenobarbital induction of bilirubine conjugation in the newborn"</i> , Professor Sumner Yaffe. Professor Yaffe är gästforskare i mitt laboratorium. Han publicerade år 1966 i New Engl J Med det första arbetet, i vilket man utnyttjat induktionsfenomenet terapeutiskt.
4/12	<i>"Plasmaproteinbindning och farmakologiska effekter"</i> , Fil. kand. Olof Borgå.
11/12	<i>"Farmakogenetik"</i> , Dr. Balzar Alexanderson.
18/12	<i>"Generisk ekvivalens"</i> , docent Per Knut Lunde, Oslo

Utvecklingen av klinisk farmakologi vid KI tog fart under slutet av 60-talet. UKÄ föreslog 1966 att rikets första professur i ämnet skulle inrättas vid KI 1971 – 72 men den nya medicinska fakulteten i Linköping hann före (1970).

Särskilt viktigt blev att den befintliga lärtjänsten i klinisk farmakologi för första gången utannonserades, tillsattes i konkurrens och 1967 förenades med befattning som betald konsult till sjukvården. Den första överläkartjänsten i ämnet med inriktning mot pediatrik farmakologi inrättades senare vid KS 1969.

Nordisk Federation för medicinsk undervisning anordnade ett brett Nordiskt möte i november 1968 om den kliniska farmakologins ställning i undervisning och sjukvård (Läkartidningen 66, suppl III, 1969). För första gången enades man om uppgifterna inom sjukvården. De återges i citatet nedan.

"Den kliniske farmakologens uppgifter i sjukvården omfattar arbete inom läkemedelskommittéerna, farmakologisk läkemedelsinformation samt konsultationer beträffande enskilda patienter i frågor som rör läkemedels effekter och biverkningar. Verksamheten i stort inriktar sig på en rationell läkemedelsförskrivning, som av sjukhusledningen betraktas som nödvändig vid driften av ett storsjukhus.

Farmakokinetiska utredningar av läkemedels resorption, distribution, bindning, metabolism och elimination bör vara en av huvuduppgifterna och ligga till grund för en optimal, individuellt avpassad dosering. Dessa utredningar bör bedrivas från patient till provrör och i nära samarbete mellan kliniker och farmakolog inte minst med tanke på möjliga läkemedelsinteraktioner (såväl biologiska som läkemedelsanalytiska).

Läkemedelstoxikologisk verksamhet faller naturligt in under den kliniske farmakologens arbetsuppgifter. Vidare torde utnyttjandet av vissa farmaka i diagnostiskt syfte i framtiden få allt större betydelse. En annan viktig verksamhet är slutligen planeringen av läkemedelsprövningar på olika nivåer från pilotstudier till kontrollerade prövningar."

Inför tillkomsten av den första professuren i Linköping deklarerade Lars Werkö de samhälleliga skälen för satsningen på klinisk farmakologi (Eur. J. Clin. Pharm 1969, 1:105-106).

”The main reason for appointing a clinical pharmacologist is, however, to add as much (pure) pharmacological knowledge and concepts to clinical medicine as possible. Thus, the main support should come from the pharmacological laboratory, not from the clinic if the latter is to be improved. The new chair at Linköping certainly will be occupied by someone coming from the main ranks of pharmacology. We shall in a few years know whether our decision was wise.”

Denna deklaration fick stor betydelse för ämnets fortsatta utveckling. Man tog alltså klar ställning till att få in professionell farmakologisk kompetens inom sjukvården.

Den internationella eliten i klinisk farmakologi och WHO publicerade året efter (1970) en sammanställning över funktionerna i klinisk farmakologi, vilka blev riktlinjer för utvecklingen under många år (*”The functions of clinical pharmacology according to WHO”*). Jag vill särskilt framhålla den första meningen i rapporten:

”To improve patient care by promoting the safer and more effective use of drugs; to increase knowledge through research; to pass on knowledge through teaching; and to provide services, such as drug information, drug analysis, the monitoring of drug abuse and advice on the experimental design of clinical drug studies. All these functions should in fact serve to enhance benefit-cost ratios of drugs”.

1971 beslutade Läkemedelsindustriföreningen (LIF) med Stig Wahlqvist och Rune Casslén i spetsen att stödja denna modell för klinisk farmakologi och bildade en stiftelse för att främja klinisk farmakologisk forskning och undervisning. Detta blev inledningen till att harmoniskt, produktivt och okorrumpert samarbete med svensk läkemedelsindustri. Ett stort antal kollegor har sedan dess gått över från akademisk till industriell klinisk farmakologi. I Tabell 2 listas ett antal läkarkollegor som nu kan benämnas nyckelpersoner i den tidiga utvecklingen av ämnet. Deras specifika betydelse och insatser framgår av tabellen.

Tabell 2: Nyckelpersoner i den tidiga utvecklingen av klinisk farmakologi i Stockholm och Sverige.

Tillskyndare av klinisk farmakologi	Viktiga insatser
Göran Liljestrand Börje Uvnäs Ernst Bárány	Samtliga professorer i basal farmakologi, som formulerade ämnets potentiella betydelse och lämpliga inriktning inom sjukvården.
Bo Holmstedt	Förgrundsgestalt i utvecklingen av läkemedelsanalyser i sjukvården.
Lars Werkö	Klarsynt invärtesmedicinsk professor som ledde alla viktiga utredningar om ämnet.
Åke Liljestrand Arthur Engel	Tillskyndare av ämnets funktioner inom myndigheterna särskilt dåvarande Medicinalstyrelsen.
Gunnar Biörck Börje Cronholm John Lind	”Anställde” de första kliniskt verksamma farmakologerna i Stockholm.
Nils Holger Areskog Gunnar Birke	Förberedde inrättandet av de två första institutionerna i klinisk farmakologi i Sverige (Linköping respektive Huddinge).

Utvecklingen av klinisk farmakologi efter 1980 sammanfattas i tabell 3. Klinisk farmakologi blev behörighetsämne 1980 och specialitet 1992. Ett 70-tal läkare har utbildats i Stockholm och

erhållit specialistkompetens i klinisk farmakologi sedan början av 1980-talet. Från och med 1990 har professorer funnits vid alla medicinska fakulteter, dock ännu icke vid den senast inrättade i Örebro.

Tabell 3: Utvecklingen av klinisk farmakologi i Sverige efter 1980

1980 (c:a)	Klinisk farmakologi blir behörighetsämne
1990	Professur finns inrättade vid alla medicinska fakulteter
1992	Klinisk farmakologi blir specialistämne
1992	Sammanlagt finns 10 överläkarenheter inom klinisk farmakologi i Sverige
1992	Biverkningsrapportering decentraliseras till klinisk farmakologi med start i Umeå
1997	Svensk förening för klinisk farmakologi har 120 medlemmar
1990-2002	Professurerna i klinisk farmakologi överlever. Specialiteten bibehålles
2012	Clinical pharmacology in health care, teaching and research. Consensus Report from WHO, IUPHAR and CIOMS (1)
2015	Klinisk farmakologi etableras som Europaspecialitet
2017	Klinisk farmakologi i Stockholm 50 år

Under 2013 gav WHO ut en konsensusrapport om den kliniska farmakologins internationella uppgifter inom hälso- och sjukvård, forskning och undervisning. Detta skedde i samråd med "Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)" och "International Union of Pharmacology and Clinical Pharmacology (IUPHAR)" (1). Ungefär samtidigt erkändes klinisk farmakologi som Europaspecialitet. År 2017 celebrerade vi 50-årsjubileet av verksamheten i Stockholm.

Referenser

1. Clinical pharmacology in health care, teaching and research. Consensus report from WHO, IUPHAR and CIOMS. Tillgänglig vid www.cioms.ch/shop/product/clinical-pharmacology-in-health-care-teaching-and-research/. Anropad 190217.

Kapitel 2.

Stockholm bildar landets första läkemedelskommitté: från koncept till Kloka Listan och Stockholmsmodellen

Marie-Louise Ovesjö, Lars L Gustafsson

Landets första läkemedelskommitté

Sveriges första läkemedelskommitté startade som ett kollegialt rådgivande organ i läkemedelsfrågor och som stöd för läkare vid val av läkemedel vid ordination vid statliga Karolinska sjukhuset och vid Serafimerlasarettet redan år 1961 (1-3). Läkemedelskommittén införlivades organisatoriskt i Stockholms Läns Landsting (SLL) när sjukhuset blev landstingsdrivet år 1981. Detta kollegiala arbetssätt startade således långt innan WHO lanserade sina modeller med ”essential medicines list” och läkemedelskommittéer under 1970-talet. Pionjärer var bl.a. Björn Alm, Rolf Barkman, Lars-Olof Boréus och Börje Uvnäs. Barkman var även drivande när Stockholms stads sjukhus bildade en central och nio lokala läkemedelskommittéer år 1976 med Karolinskas som förebild. Kritisk läkemedelsvärdering var prioriterat. Tidigt genomfördes epokgörande studier som påvisade minimala antikolinerga effekter och låg biotillgänglighet för registrerade preparat med utbredd användning vid magsår och magsårslänkande symptom (4). Kommittéerna hade ringa samarbete med primärvården men främjade kollegial samsyn i läkemedelsval och terapitraditioner över klinik- och sjukhusgränser genom gemensamma rekommendationer (1-2). Stor kraft lades på att begränsa en rik flora av icke-standardiserade infusionsberedningar av vätskor och antibiotika.

SLL bildade 1981 Läkemedelsnämnden med ansvar för att samordna och stödja lokala läkemedelskommittéer, som alla utfärdade egna rekommendationer om val av läkemedel vid vanliga sjukdomar. Läkemedelsnämnden leddes av Göran Rådö, Folke Sjöqvist och Bo Gunnarsson med gott operativt stöd av landstingets Farmaceutiska Central vid Södersjukhuset och av klinisk farmakologi vid Huddinge sjukhus och Karolinska sjukhuset. Fortbildning med länsövergripande kvartalsvisa symposier initierades. Översikter i brännande farmakoterapeutiska frågor och principer för läkemedelsbehandling publicerades regelbundet.

Läkemedelsreformer stärkte kollegialt samarbete och skapade Kloka Listan

Intensiv marknadsföring av nya och effektiva läkemedel och behov av bättre farmakoterapeutisk samsyn i läkemedelsval och terapifrågor mellan primärvård och sjukhus gjorde att läkemedelsfrågor prioriterades av SLLs ledning och politiker från 80-talets slut. År 1992 etablerades Läksak (Läkemedelssakkunniga), som en central läkemedelskommitté med ansvar för medicinska policyfrågor och expertstöd till fem lokala läkemedelskommittéer, som fortbildade och informerade lokalt via kollegialt samarbete i landstingets sex sjukvårdsområden. Professor Folke Sjöqvist var ordförande och Farmaceutiska Centralens chef Bo Holmberg sekreterare för Läksak. Ytterligare ett dussin ledande kliniker och farmakoterapeutiska experter från sjukhus och primärvård ingick i Läksak, varav flera också var verksamma vid Karolinska Institutet. Kommittéerna fick äntligen ekonomiska resurser. Rekrytering och utformning av arbetsordning och jävsolicy för kommittéer och för Läksaks 24 expertgrupper prioriterades (5,6). Från 1998

professionaliserades SLLs upphandling av läkemedel till slutenvården genom att Läksaks expertgrupper engagerades med sin farmakoterapeutiska och klinisk farmakologiska expertis. Apoteket AB bistod med farmaceutisk sakkunskap. SLL var angeläget att få ordentliga rabatter på upphandlade läkemedel. År 2017 uppgick dessa till 300 miljoner kronor. Från 90-talets mitt tog SLL flera initiativ för att kunna överföra kostnadsansvaret för läkemedel till primärvård och sjukhus. Läkemedelskommittéerna med stöd av kliniska farmakologer började utbilda medlemmar i kommittéer och andra kolleger i principer för kritisk läkemedelsvärdering i slutet av 90-talet. Läkemedelskommittéerna fick stort inflytande och utvecklade successivt fortbildning kring läkemedel och farmakoterapi över hela länet. Läksak medverkade vid utveckling av elektroniskt stöd vid förskrivning och uppföljning av läkemedelsbehandling inom ramen för Janusprojektet och Läkemedelscentrums verksamhet (7). Via Janusprojektet blev SLL pionjär och insåg tidigt att rekommendationer av läkemedel, riktlinjer och annan obunden läkemedelsinformation enkelt måste finnas tillgänglig för förskrivare och hälso- och sjukvårdspersonal genom att publiceras på nätet (via Janus webb) (7).

År 2000 gav SLL Läksak och dess nye ordförande Lars L. Gustafsson i uppdrag att utforma och införa en landstingsgemensam lista av rekommenderade läkemedel. Kloka Listan med cirka 200 rekommendationer av kostnadseffektiva läkemedel för vanliga sjukdomar inom primärvård och som basterapi vid sjukhus föddes. Från 2007 utökades Kloka Listan med cirka 100 läkemedel för behandling av vanliga sjukdomar inom specialiserad vård. Rekommendationerna var baserade på: 1. Medicinsk ändamålsenlighet rapporterat av solida studier, 2. Säkerhet, 3. Farmaceutisk lämplighet, 4. Kostnadseffektivitet, och i relevanta fall utifrån 5. Miljöhänsyn (från 2005). Redan från början tillämpade Läksak principen att läkemedel skulle ha funnits på marknaden i minst två år innan de inkluderades på Kloka Listan (8).

Från år 2000 etablerade Läksak ett mångfacetterat arbetssätt. Kloka Listan blev central i ett kollegialt nätverkssamarbete över klinik-, specialitets- och institutionsgränser. Läkemedelskommittéorganisationen främjade en farmakoterapeutisk samsyn med hjälp av fortbildning, kunskapsstöd, kommunikation och uppföljning av följsamhet till rekommendationer och läkemedelsanvändning (Figur 1). Detta kallades ”Stockholmsmodellen för klok läkemedelsanvändning (8-10).



Figur 1: Modell för mångfacetterat arbetssätt för att skapa förtroende och följsamhet till rekommendationer och främja klok läkemedelsanvändning inom SLL* (10).

*nuvarande Region Stockholm

Redan år 2000 utformades en kampanjstrategi så att Kloka Listan skulle bidra till ”*Medveten läkemedelsbehandling till största patientnytta*”. Med hundratals aktiva kliniker och experter i kommittéorganisationen och satsningar på fortbildning, lanseringsmöten och lokala presentationer över hela länet blev denna successivt känd och uppskattad som en viktig och opartisk informationskälla om läkemedel för hälso- och sjukvården i Stockholm (8,9). Kommittéernas medlemmar och experter fick gott genomslag i massmedia via intervjuer och debattartiklar i läkemedelsfrågor.

År 2005 bidrog läkemedelsarbetet inom SLL till rabatter på 140 miljoner kronor vid upphandling av läkemedel (8). Kostnaderna för läkemedel minskade med ytterligare 560 miljoner genom ökad följsamhet till Kloka Listan jämfört med 2003. Dessutom sparades cirka 135 miljoner kronor i tidsvinster genom användning av e-recept jämfört med pappersrecept år 2003 (8). Totala kostnaden för läkemedel var ca 7000 miljoner kronor inom SLL år 2005. Läkemedelskommittéerna ordnade 800 fortbildningstillfällen med 18 000 deltagare detta år.

Dagens läkemedelskommitté

År 2010 ersattes Läksak och de fem lokala läkemedelskommittéerna av Stockholms läns läkemedelskommitté (SLK) eftersom SLL önskade ökad samordning av kommittéernas arbete. Internmedicinaren, docent Eva Andersén-Karlsson var ordförande under de sex första åren och efterträddes 2016 av nuvarande ordförande docent Gerd Lärffars, specialist i invärtesmedicin och hematologi. SLK har 20 ledamöter med god representation av klinisk farmakologisk expertis och har bibehållit den kollegiala samarbetsformen. Expertråden inom olika terapiområden granskar dokumentationen och utarbetar förslag till SLK:s rekommendationer på Kloka Listan. De nuvarande tre prioriterade förbättringsområdena är jämlik hälsa, rationell användning av nya och resurskrävande läkemedel samt fortbildning. År 2016 arrangerades 900 fortbildningstillfällen med 20 000 deltagare över hela SLL. Oförändrat sedan slutet av 1980-talet har Stockholms läkemedelskommittéverksamhet haft uppsökande och kollegial fortbildning på vårdcentraler och mottagningar utifrån mottagningarnas förskrivningsmönster. Denna ”*academic detailing*” under ledning av läkare eller apotekare är uppskattad och en väldokumenterad form för förbättrad läkemedelsbehandling (10-11).

Sedan 2010 är ett brukarråd med representanter från patient-, pensionärs- samt handikapporganisationer knutet till läkemedelskommittén. Ledamöter från SLK träffar regelbundet Brukarrådet för dialog med ömsesidigt informations- och idéutbyte. Under senare år har SLK förstärkt äldreperspektivet, miljöaspekter, hälsosamma levnadsvanor och rekommendationerna för specialiserad vård i Kloka Listan. Koncisa och förtroendeingivande rekommendationer måste vila på god evidens. Det kräver systematisk läkemedelsvärdering samt transparens och öppenhet vilka är läkemedelskommitténs kärnvärden. För att vinna förtroende och få genomslag för rekommendationerna arbetar SLK långsiktigt och undviker att ändra läkemedelsrekommendationerna allt för mycket varje år. Det årliga rekommendationsarbetet kräver tid, resurser och en väl definierad arbetsprocess. Allt sedan Kloka Listan startade år 2000 har det varit erfarna farmaceuter som operativt samordnat arbetet med att ta fram nya rekommendationer och koordinerat expertrådets insatser med den beslutande kommittén utifrån en årscykelstyrd instruktion. Apotekarna Margaretha Julander och Kristina Ateva har som sekreterare i Läksak och SLK fyllt denna centrala roll.

Arbets sättet för att skapa och nå ut med läkemedelsrekommendationer, ”Stockholmsmodellen”, är vetenskapligt dokumenterad (6, 8-9, 12-14). Följsamheten till Kloka Listans basrekommendationer har ökat inom SLL från 75 % år 2000 till 84 % år 2015 och från 80 % år 2005 till 90% år 2015 inom primärvården (12). På sjukhusen har följsamheten till både bas- och tilläggsrekommendationer för specialiserad vård successivt ökat.

Vi tror att rekommendationerna av läkemedel följs i hög grad därför att de är kända av all sjukvårdspersonal och åtnjuter högt förtroende (13). År 2015 rapporterade 88% av tillfrågade primärvårdsläkare antingen 5 eller 6 i förtroende för rekommendationerna på Kloka Listan (skala från 1 till 6) och två av tre primärvårdsläkare angav som främsta motiv att följa rekommendationerna att de ”främjade evidensbaserad läkemedelsbehandling” (13). Primärvårdsläkarna uppskattade att Kloka Listan både innehöll preparatrekommendationer och informativa texter. Vårdcentraler har sedan mer än 10 år fått en liten bonus vid god följsamhet till Kloka Listans rekommendationer, som får förmodas ha bidragit till att de har stort genomslag. Därför är det avgörande att rekommendationerna vilar på evidens, kritisk värdering av patientnytta och kostnadseffektivitet och utfärdas av respekterade och av särintressen obundna experter. I dag är det självklart för de flesta läkare i Stockholm att välbeprövade generika är förstahandsval framför dyra snarlika läkemedel eller enantiomerer utan medicinska fördelar. För proteinbaserade läkemedel vinner liknande synsätt mark genom att forskrivarna i ökande grad använder biosimilarer.

Önskelista för framtiden

För att fortsatt främja en klok läkemedelsanvändning krävs bibehållet engagemang och tid för kliniska kolleger att ägna sig åt läkemedelsarbete. Återväxten av kliniska farmakologer och apotekare är likaledes väsentlig. Att kommittén är, och uppfattas vara, oberoende av industrin är centralt för fortsatt högt förtroende. Jävsfrågor behöver kontinuerligt diskuteras och en översyn av SLK:s jävspolicy gjordes 2017. Samarbetet med landets övriga läkemedelskommittéer via nätverket LOK har funnits i 20 år och successivt ökat i betydelse. LOK bidrar bland annat till att främja att kliniska och vetenskapliga synpunkter kring läkemedel beaktas vid myndigheternas beslut. Off-label användning av läkemedel har blivit alltmer komplex. Möjligheterna att kunna rekommendera läkemedel utanför den indikation, som företaget fått godkänd är fortsatt angeläget i vissa situationer för att främja en ändamålsenlig och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning.

Läkemedelskommittéerna i Stockholm bildades tidigt. De har kallats en folkrörelse inom hälso- och sjukvården (3). Sedan den första läkemedelskommittén i Sverige startade vid Karolinska sjukhuset i Stockholm har dussintals omorganisationer skett. Det tvärprofessionella arbetssättet över klinik- och specialitetsgränser och mellan öppen och slutet vård har bibehållits och förstärkts. Det bidrar till att rekommendationer och fortbildning snabbt får genomslag och brister i läkemedelsanvändning för olika patientgrupper kan identifieras genom mångfacetterad klinisk, epidemiologisk och hälsoekonomisk uppföljning av behandlingens nytta och risker för olika populationer (8-9,12-16). Det kollegiala och tvärprofessionella arbetssättet är viktigt i framtiden då ökat fokus krävs på uppföljning av behandlingsresultat och kostnader vid introduktion av nya och extremt dyra terapier. Samarbetet behöver då stärkas mellan kliniker och läkemedelsforskare på ett sätt som läkemedelskommittéerna i Stockholm medverkat i sedan 1961 (4, 6-7, 15-16).

I dag framhålls ofta att rekommendationer av läkemedel och andra riktlinjer bör vara nationella. Vi tror att kompetens lokalt, kollegialt arbetssätt och tillgång till vetenskaplig kompetens i hälso- och sjukvårdens vardag är den bästa garantin för klok läkemedelsbehandling. Även inom den nya nationella modell för kunskapsstyrning som nu lanseras av landsting och regioner med stöd av

SKL (Sveriges Kommuner och Landsting) krävs den kompetens och det engagemang som finns inom nuvarande sakkunnigorganisation för att utarbeta och sedan införa rekommendationerna i klinisk praxis. Att patienter får tillgång till producentobunden, lättillgänglig och målgruppsanpassad information om läkemedel kommer bli allt viktigare för att ge patienter goda förutsättningar att vara delaktiga i sin behandling.

Referenser

1. Barkman R. Läkemedelskommittéer i Sverige. *Tidning for Den Norske Laegeforening* 1970;90:1-3.
2. Barkman R. Inrättande av läkemedelskommittéer. *Svensk Farmaceutisk Tidskrift* 1967; 71:37-41.
3. Boréus L, Eklund L. Läkemedelskommittén: idén som blev verklighet sid 156-60. I *Karolinska Sjukhuset 1940-1990: en minnesbok* (Redaktionskommitté Blanck T, Lindsten J, Luft R, Pernow W). Karolinska Sjukhuset, AB Grafisk Press 1990.
4. Möller J, Rosén A. Comparative studies on intramuscular and oral effective doses of some anticholinergic drugs. *Acta Med Scand* 1968;184:201-9.
5. Sjöqvist F. Skärpta krav på ojävig hantering vid val av läkemedel: ledamöter i Stockholms läkemedelskommittéer lämnar årlig jävsdeklaration. *Läkartidningen* 2001;98:541-3.
6. Sjöqvist F, Bergman U, Dahl ML et al. Drug and therapeutics committees: a Swedish experience. *WHO Drug Information* 2002; 16:207-13.
7. Sjöborg B, Bäckström T, Arvidsson LB et al. Design and implementation of a point-of-care computerized system for drug therapy in Stockholm metropolitan health region-- Bridging the gap between knowledge and practice. *Int J Med Inform* 2007;76:497-506.
8. Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B et al. The 'wise list'- a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:224-33.
9. Björkhem-Bergman L, Andersén-Karlsson E, Laing R et al. Interface management of pharmacotherapy. Joint hospital and primary care drug recommendations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69 Suppl 1:73-8.
10. Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach ('academic detailing') to improve clinical decision making. *JAMA* 1990;263:549-56.
11. Lundborg CS, Hensjö LO, Gustafsson LL. "Academic drug-detailing": from project to practice in a Swedish urban area. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:167-72.
12. Eriksen J, Gustafsson LL, Ateva K et al. High adherence to the 'Wise List' treatment recommendations in Stockholm: a 15-year retrospective review of a multifaceted approach promoting rational use of medicines. *BMJ Open* 2017;7:e014345.
13. Eriksen J, Ovesjö ML, Vallin M et al. Primary care physicians report high trust in and usefulness of the Stockholm drug and therapeutic committee's list of recommended essential medicines (the 'Wise List'). *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:131-8.
14. Bastholm-Rahmner P, Gustafsson LL, Aggefors K et al. Patients' knowledge and attitudes to the Wise List - a drug formulary from the Stockholm Drug and Therapeutic committee. *BMC Health Serv Res* 2018;18:176.
15. Cars T. Real time monitoring of healthcare interventions in routine care: effectiveness and safety of newly introduced medicines. Dissertation Uppsala Universitet 161119. Tillgänglig vid uu.diva-portal.org. Anropad 190102.
16. Forslund T. Antithrombotic treatment of atrial fibrillation before and after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in the Stockholm healthcare region. Dissertation Karolinska Institutet 170324 Tillgänglig vid www.openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45553. Anropad 190102.

Kapitel 3.

Läkemedelsvärdering och strukturerat införande av nya läkemedel

Paul Hjemdahl

Bakgrund

Utvecklingen av allt fler effektiva läkemedel under de senaste 50 åren har medfört stor nytta för många patienter samt bidragit till utvecklingen av sjukvården och inneburit vinster för samhället genom minskad sjuklighet och ökad produktivitet. Medaljens baksida är att läkemedelsbehandling även kan förorsaka problem i form av biverkningar och iatrogena vårdbehov på grund av suboptimal eller felaktig användning av läkemedlen. Ett problem som funnits hela tiden men som ökat markant på senare tid med tillkomsten av ”biologiska” läkemedel är de ökande kostnaderna vilket medför behov av prioriteringar av resursanvändning inom sjukvårdens begränsade ramar.

Läkemedelsreformer har kommit med jämna mellanrum för att stävja kostnadsutvecklingen med små eller endast temporära effekter. Värdefulla ”genombrott” görs ibland med nya, ibland mycket dyra läkemedel men många nya läkemedel medför små eller inga förbättringar jämfört med etablerade äldre terapier (1). Det är därför viktigt att ojävigt granska läkemedlens effektivitet och säkerhet innan utbredd klinisk användning (2) samt att finna effektiva sätt att understödja en rationell och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning i sjukvården.

Ökade dokumentationskrav från myndigheter har lett till ökande kostnader för att utveckla nya läkemedel. Dessutom behövs allt mer omfattande kliniska prövningar för att få in dem på en ”marknad” som med tiden blivit allt mer medveten och fokuserad på evidensbaserad medicin (3). Inom hjärt-kärlområdet krävs oftast studier med tiotusentals patienter som visar minskad sjuklighet och helst även dödlighet för framgång med ett nytt läkemedel. Inom andra terapiområden kan det räcka med mindre studier och surrogatvariabler som utfallsmått.

Kliniska farmakologer bör behärska de farmakoterapeutiska grundvalarna samt metodik för klinisk dokumentation av läkemedel i prövningar och i observationella studier. En välutbildad klinisk farmakolog är därför väl lämpad att – tillsammans med kliniska experter inom berörda terapiområden – granska och värdera läkemedelsterapin samt att prioritera mellan olika alternativ. Kliniska farmakologer som är ojäviga gentemot både läkemedelsindustrin och olika kliniska verksamhetsområden kan med fördel bidra till diskussioner om horisontell prioritering av de mest angelägna vårdbehoven när resurserna är begränsade.

Läkemedelskommittéarbete – en viktig uppgift för kliniska farmakologer

Landets första läkemedelskommitté (LK) bildades 1961 på Karolinska sjukhuset för att hjälpa läkarna att välja de bäst motiverade preparaten samt att ge sjukhuset en fördelaktig enhetlighet och effektivisera läkemedelshanteringen (4). Detta ledde till ett ökande behov av ojäviga utredningar av enskilda läkemedel eller terapiområden och den kliniske farmakologen hade en viktig roll i LK:s arbete som tidigt ledde till förbättringar av rutinsjukvårdens arbete (5). I kapitel 2 beskrivs den vidare utvecklingen av LK:s organisation och arbete i Stockholm.

Mitt eget intresse för läkemedelsvärdering väcktes redan som doktorand i farmakologi, då jag recenserade nya läkemedel för Läkartidningen (t.ex. beta-blockeraren metoprolol (6)) innan myndigheten introducerade monografier om nya läkemedel. Jag var under 1980-talet ledamot i fyra lokala LK (Karolinska, Sabbatsberg, S:t Göran och Löwenströmska) som senare slogs ihop till Nordvästra LK, samt i det regionala LÅKSAK (Läkemedelssakkunniga). Efter läkemedelsreformen 1997 med lagstiftning om LK gjorde SLL en ordentlig satsning på LK-verksamheten och 1998 kunde LÅKSAK tillsätta 24 expertgrupper som bevakade och gjorde rekommendationer inom olika terapiområden. Jag blev då ordförande i Expertgruppen (senare Expertrådet när Stockholms Läns Läkemedelskommitté (SLK) bildades 2010) för hjärt-kärlsjukdomar som var och är mitt främsta intresseområde.

Utvecklingen av ”*Kloka Listan konceptet*” (7) har varit framgångsrik och följsamheten till SLK:s rekommendationer är unikt hög genom ett seriöst arbete bakom dem och ett stort förtroende inom sjukvården för de som tagit fram dem.

De nya och mycket dyra läkemedel som introducerats på senare år har engagerat både SLK och Läkemedelsrådet på Karolinska Universitetssjukhuset som hanterar dem praktiskt genom att klinikerna får äska budgetutrymme och förbinda sig att använda protokoll för införandet av dem. Dessa protokoll ska minimera användning som inte har gott stöd i den kliniska dokumentationen.

Vad är en bra klinisk läkemedelsdokumentation?

För marknadsföring av läkemedel i Sverige krävs inte att man i studier har visat bättre effekt eller större säkerhet jämfört med existerande läkemedel. När ”*head-to-head*” jämförelser mellan nya alternativ saknas och jämförelser med bästa etablerade terapi har brister är det en grannlaga uppgift att värdera nya tillskott till läkemedelsarsenalen (8,9). Utvecklingen av evidensbaserad medicin och en allt mer sofistikerad gradering av evidensen (3) samt en ökande produktion av systematiska översikter underlättar värderingarna men meta-analyser kan vara missvisande när man tar för liten hänsyn till skillnader i studiernas upplägg och rapportering samt faktiska terapitraditioner. Det är således viktigt att kritiskt granska de enskilda pivotala studierna. Visar de verklig patientnytta som motiverar en förändring av läkemedelsval och vad vet vi egentligen om säkerheten för det nya läkemedlet?

Randomiserade kliniska prövningar (RCT) är ”*gold standard*” eftersom de minimerar risker för confounding men välgjorda observationella studier behövs också för att bedöma ett läkemedels kliniska värde (8). En välgjord RCT kan kvantifiera effekter i jämförelse med kontroll-interventionen medan den observationella studien visar hur det används och ger en vägledning om läkemedlets effektivitet och säkerhet inom sjukvården. RCT är vanligen gjorda med selekterade patienter som lämpar sig för att visa effekt men är inte tillräckligt omfattande för att identifiera sällsynta allvarliga biverkningar. Dessa avslöjas först när många patienter i vanlig sjukvård exponerats för läkemedlet. RCT är kostsamma och därför oftast industrisponsrade vilket påverkar utbudet och upplägget av dem. Generaliserbarheten av en RCT är ofta begränsad – kan vi överföra resultaten till alla patienter eller gäller de i värsta fall endast studiens patienter? Dessutom är studiepatienter mycket bättre informerade och uppföljda än ”vanliga” patienter vilket bör leda till bättre följsamhet och effekt samt bättre säkerhet än man kan förvänta sig i rutinsjukvården.

Observationella (epidemiologiska) studier grundar sig på hälsodata i olika register som har varierande kvalitet och relevans för beslutsfattande (10). Idealt sett ska de omfatta alla relevanta patienter som är aktuella för en viss behandling men i praktiken är studierna inte heller här så generaliserbara. Många register har utvecklats för att specifikt följa en viss sjukdom. I dessa register har man prospektivt insamlad information som lämpar sig för uppföljning men de har

ofta en ofullständig täckningsgrad. Man riskerar att få en idealiserad bild av välskötta patienter som hamnat i registret och inte är representativ för alla patienter.

Läkemedelsvärdering är en dynamisk process som utvecklas vartefter kunskaperna ökar. Initialt har vi begränsad information från registreringsstudierna men med tiden kommer fler RCT och information från observationella "real life" studier som kan bekräfta eller ifrågasätta slutsatser baserade på RCT. Det är således först efter en tid på marknaden som vi kan göra bra bedömningar av ett läkemedels kliniska värde och om det lämpar sig för alla eller bara vissa patienter. Några nyckelfrågor som måste belysas sammanfattas i (8-10).

I Sverige har vi inom hjärt-kärlområdet SWEDEHEART med RikshIA som registrerar så gott som alla hjärtinfarktpatienter under 80 års ålder. RiksSTROKE har också en god täckningsgrad medan registren för hjärtsvikt (RiksSvikt) och förmaksflimmer (Auricula) har sämre täckningsgrader. I Stockholm kan alla individer i länet studeras i den administrativa Vårdanalys-databasen (VAL) med ICD-10 koder för diagnoser och interventioner, demografiska data, vårdtillfällen, samt läkemedelsuttag från alla apotek i landet via Läkemedelsregistret. VAL inkluderar både primär och sekundär vård medan nationella uppföljningar i Socialstyrelsens register saknar primärvårdsdata. Nedan beskrivs hur vi följt införandet av nya antikoagulantia vid förmaksflimmer med hjälp av VAL-databasen.

Införandeprocessen

I Stockholm börjar införandeprocessen med en formaliserad "horizon scanning" för att identifiera läkemedel i "pipeline" som bör bli föremål för en kritisk granskning och en noggrannare uppföljning (2,11). Den tidiga informationen är ofullständig och osäker varför förnyade värderingar görs vartefter kunskaperna ökar. När läkemedlet kommer i användning görs förutsägelser om troliga kostnadsökningar baserat på priser och sannolik omfattning av användningen (2). Läkemedelsindustrin klagar ständigt på att nya läkemedel införs alltför långsamt i Sverige men detsamma gäller de flesta länder och det är i allmänhet klokt att inte breddinföra nya läkemedel snabbt. Erfarenheter görs först inom mer specialiserad vård och sprids vartefter till primärvården. Läkemedelskommitténs ojäviga arbete under införandeprocessen balanserar en marknadsföring som stötts av experter som ofta samarbetar med industrin.

Ett par exempel på kritisk läkemedelsvärdering och införande av nya läkemedel ges nedan:

Rimonabant (Acomplia®) – en "flopp"

Nya bantningsläkemedel får stor uppmärksamhet i medier som okritiskt lanserar dem gentemot allmänheten. Detta gällde inte minst Acomplia®.

Rimonabant hade indikationen viktreduktion på basen av fyra pivotala RCT. Marknadsföringen inriktades emellertid på behandling av det "metabola syndromet" och minskning av hjärt-kärlsjukdom. Viktnedgången jämfört med placebo var 4-5 kg efter 1 år och 2-3 kg efter 2 år hos patienter som vägde i genomsnitt 100 kg. I studierna visades endast små effekter på riskfaktorer och patienter med hjärt-kärlsjukdom eller psykiatrisk sjukdom var exkluderade. Vi uttryckte skepsis mot läkemedlet.

I RCT fullföljde endast 50-65% av patienterna ett års behandling tydande på besvikelse över utebliven effekt och/eller biverkningar; i Stockholm hämtade endast en tredjedel ut läkemedlet efter sex månader. Depression var en kontraindikation men en fjärdedel av dem som fick rimonabant i Stockholm hade hämtat ut antidepressiva läkemedel (12). En journalstudie visade att patienterna i stor utsträckning "shoppade" bantningsläkemedlen och hos hälften av dem kunde

inte utläsas vad som hänt med vikten trots att indikationen var viktminskning (13). Acomplia[®] avregistrerades efter knappt två år p.g.a. risken för psykiatriska biverkningar och måttlig effekt.

Nya orala antikoagulantia (NOAK) – ett framgångsrikt införande

Förmaksflimmer (FF) har en prevalens av 3% totalt och 10-15% vid hög ålder. FF medför en risk för tromboembolisk stroke som ökar med stigande ålder. Koagulationshämning med warfarin minskade mycket effektivt risken för stroke men orsakade allvarliga blödningar. Trombocyt-hämning med acetylsalicylsyra (ASA; Trombyl[®]) gav bara halva skyddet mot stroke men lika många allvarliga blödningar som warfarin (och NOAK) men användes ofta ändå på grund av en överdriven respekt för warfarinblödningarna. Underbehandling med warfarin och överbehandling med ASA vid FF var därför ett viktigt problem under många år.

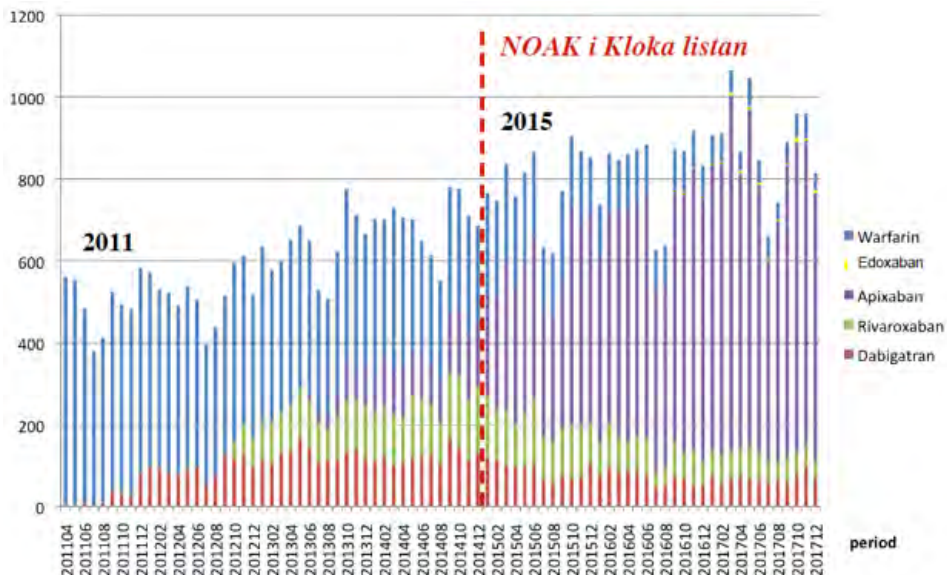
Tre NOAK introducerades under åren 2011-2013 – trombinhämmaren dabigatran (Pradaxa[®]) och faktor Xa-hämmarna rivaroxaban (Xarelto[®]) och apixaban (Eliquis[®]) – på basen av var sin pivotala studie som jämförde med warfarinbehandling (14). De lanserades som effektivare och säkrare och *European Society of Cardiology* rekommenderade NOAK före warfarin redan 2012, innan vi hunnit få någon erfarenhet av dem i rutinsjukvården eller bekräftande studier.

De pivotala NOAK-studierna var relativt stora (6.000-9.000 per behandlingsgrupp) men andelen äldre patienter var liten och studierna var multinationella med behandlingsresultat som skiljde sig mellan länder och regioner. NOAK var bättre än warfarin i Asien men inte Europa där warfarinbehandlingen sköttes bättre. Sverige hade den bästa warfarinbehandlingen i studierna (och mycket bra även i Auricula) medan många länder hade en oacceptabelt dålig warfarinbehandling. Alla NOAK minskade risken för hemorragisk stroke medan risken för gastrointestinal blödning var ökad med rivaroxaban och dabigatran. Det fanns antidoter för hantering av allvarliga blödningar med warfarin men inte för NOAK (14). Vi ansåg att ett gradvist införande av NOAK vore bättre än ett snabbt breddinförande för att fylla i kunskapsluckor och även vidareutbilda brett i sjukvården eftersom OAK-behandlade (Orala antikoagulantia) FF-patienter måste handläggas väl i många kliniska situationer utanför kardiologin.

Vi inledde bevakningen med att karakterisera FF-populationen i Stockholm innan NOAK-eran och fann att en stor andel var 80 år eller äldre och hade en hög strokerisk samt att 12% av patienterna återfanns endast i primärvården, vilket hade betydelse för skattningen av strokerisk (15). Den stora strokebördan fanns hos patienter som var 80+ och inte behandlades med warfarin (16). Vi har haft en multidisciplinär projektgrupp för införandet av NOAK. Vi har följt nyinsättningarna av OAK månadsvis sedan 2011 och funnit ett gradvist anammande av NOAK som bedömts som ändamålsenligt (14,17) samtidigt som vidareutbildning bedrivits enligt ”Kloka Listan-konceptet” (7). Persistensen med OAK-behandling var mycket god i SLL och bäst med warfarin och apixaban (18). En studie av behandlingsutfall hos drygt 9.279 patienter som nyinsatts på NOAK och 12.919 som nyinsatts på warfarin i SLL visade att NOAK var minst lika effektiva och säkra som warfarin även hos äldre (80+) och sköra patienter och hos de som haft en tidigare allvarlig blödning (19). Samtidigt kom allt fler observationella studier som också visade goda resultat med NOAK-behandling.

Tillkomsten av NOAK satte fokus på FF på samma sätt som nya läkemedel inom andra terapiområden brukar göra. Utbildning och information från oss och andra har gjort att vi undvikit bakslag med felbehandlingar och problem som skulle ha ifrågasatt NOAK. Vi införde apixaban som förstahandsval jämte warfarin med dabigatran som andrahandsval i Kloka Listan 2015 och rekommenderade apixaban före warfarin 2017. Apixaban har successivt tagit över som

det dominerande läkemedlet vid nyinsättningar av OAK (Figur 1) men vi har fortfarande många warfarinbehandlade FF-patienter (Tabell 1).



Figur 1. Nyinsatta på antikoagulantia vid förmaksflimmer i Stockholms Läns Landsting 2011-2017. NOAK har under 2017 gått om warfarin totalt sett, apixaban dominerar

Tabell 1: Utvecklingen av antitrombotisk behandling av patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer i Stockholms län 2011-2017. Ett fåtal patienter behandlades med dabigatran hösten 2011. Från Läkartidningen (17) med tillstånd från förlaget.

År	Urval	Antal patienter	OAK totalt	Enbart warfarin	NOAK	Enbart ASA	Ingen behandling
2011	Alla	41008	51,6	51,2	0,4	31,6	16,7
	CHA ₂ DS ₂ -VASC _{≥2}	34765	54,6	54,2	0,5	33	12,4
	80+	16361	46,0	45,7	0,3	41,2	12,8
2016	Alla	49510	73,8	39,3	34,4	10,3	15,9
	CHA ₂ DS ₂ -VASC _{≥2}	42767	78,7	43	35,7	10,8	10,5
	80+	18785	74,3	44,7	29,6	14,6	11,2
2017	Alla	51266	77,3	31	46,3	7,2	15,5
	CHA ₂ DS ₂ -VASC _{≥2}	43940	82,4	34,1	48,3	7,6	9,9
	80+	19342	79,5	36,4	43,1	10	10,5

Vi hade 41.000 patienter med icke-valvulärt FF år 2011 vilket ökade till fler än 51.000 år 2017 i Stockholms län (Tabell 1). 2011 hade endast 51,6% av FF-patienterna hämtat ut warfarin på apotek medan 31,6% fick ASA i stället. År 2017 fick 77,3% OAK (varav 46,3% NOAK) medan endast 7,2% hade ASA i stället. Framför allt har den antitrombotiska behandlingen vid FF förbättrats hos äldre högriskpatienter (Tabell 1) och detta har bidragit till en kraftig minskning av strokeincidensen utan att risken för allvarliga blödningar ökat mellan 2012 och 2017 (20). Mellan dessa år minskade den justerade strokeincidensen med 37%, varav den ökade användningen av OAK och en minskad användning av ASA kunde förklara 10%; andra bidragande förklaringar är tidigare upptäckt av FF och en förbättrad hjärt-kärlprevention med t.ex. bättre blodtrycksbehandling (20).

Det successiva införandet av NOAK i Stockholm får anses som framgångsrikt. De tidiga frågetecknen kring de pivotala studierna har belysts i egna och andras observationella studier. Under införandefasen har information och vidareutbildning om OAK-behandling lett till att sjukvården (framför allt primärvården) nu använder NOAK på ett sätt som gynnar patienterna. Ett för snabbt införande hade kunnat leda till bakslag men processen har ändå varit ganska snabb.

Sammanfattningsvis är det viktigt att kritiskt värdera dokumentationen för nya läkemedel för att identifiera potentiell nytta och risker de kan medföra jämfört med existerande alternativ. Generaliserbarheten av de kliniska prövningar som ligger till grund för marknadsföringen måste värderas eftersom den ofta har brister när resultaten skall extrapoleras, exempelvis till en äldre, multisjuk population i sjukvården. Observationella studier med hälso- och sjukvårdsdata (som VAL-databasen i Stockholm) eller i representativa register är ett viktigt komplement i uppföljningen av nya läkemedel och de successiva ändringar som kan behöva göras i rekommendationer vartefter kunskaperna ökar.

Referenser

1. Djulbegovic B, Kumar A, Glasziou PP et al. New treatments compared to established treatments in randomized trials (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:MR000024.
2. Gustafsson LL, Wettermark B, Kalin M et al. Modell för strukturerat införande av nya läkemedel i Stockholm: syftet är att erbjuda alla patienter ändamålsenlig behandling. *Läkartidningen* 2008;105:2917-22.
3. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet* 2017;390:415-23.
4. Barkman R, Boréus LO, Böttiger LE et al. Läkemedelskommittén: service i rutinsjukvård. *Läkartidningen* 1966;63:2491-6
5. Boréus LO. Klinisk farmakologi: Läkemedelskommitténs service. *Läkartidningen* 1970;67:2025-7.
6. Hjemdahl P. Nya läkemedel: Seloken (metoprolol). *Läkartidningen* 1976; 73: 1092-3.
7. Gustafsson LL, Wettermark B, Andersén-Karlsson E et al. The "Wise List"- a new comprehensive concept to select, communicate and achieve high adherence to essential drug recommendations in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:224-33.
8. Naci H, Ioannidis JPA. How good is "evidence" from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:169-89.

9. Burls A, Sandercock J. How to make a compelling submission to NICE: tips for sponsoring organisations. *BMJ* 2003;327:1446-8.
10. Fanaroff AC, Steffel J, Alexander FH et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining "real-world" data within the broader universe. *Eur Heart J* 2018;39:2932-41.
11. Wettermark B, Persson ME, Wilking N et al. Forecasting drug utilization and expenditure in a metropolitan health region. *BMC Health Serv Res* 2010;10:128.
12. Wettermark B, Raaschou P, Forslund et al. Fortsatta frågetecken kring bantningsmedlet rimonabant. *Läkartidningen* 2007;104:3879-81.
13. Forslund T, Wettermark B, Raaschou P et al. Bantningsmedel tycks inte göra någon nytta: vårdcentraler skriver ut preparaten på lösa boliner visar journalstudie. *Läkartidningen* 2010;107:910-3.
14. Forslund T, von Euler M, Johnsson H et al. Fler med förmaksflimmer får antikoagulantia sedan NOAK kom. *Läkartidningen* 2015;112:32-6.
15. Forslund T, Wettermark B, Wändell P et al. Risk scoring and thromboprophylactic treatment of patients with atrial fibrillation with and without access to primary healthcare data: experience from the Stockholm health care system. *Int J Cardiol* 2013;170:208-14.
16. Forslund T, Wettermark B, Wändell P et al. Risks for stroke and bleeding with warfarin and aspirin treatment in patients with atrial fibrillation at different CHA₂DS₂VASc scores: experience from the Stockholm region. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1477-85.
17. Hjemdahl P, Braunschweig F, Holmström M et al. Införandet av NOAK vid förmaksflimmer: erfarenheter från Stockholms Län. *Läkartidningen* 2018;115:1880-5.
18. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Persistence with different antithrombotic treatments in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:329-38.
19. Forslund T, Wettermark B, Andersen M et al. Stroke and bleeding with NOAC or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population based cohort study. *Europace* 2018;20:420-8.
20. Forslund T, Komen J, Andersen M et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: the Stockholm experience. *Stroke* 2018;49:2122-8.

Kapitel 4.

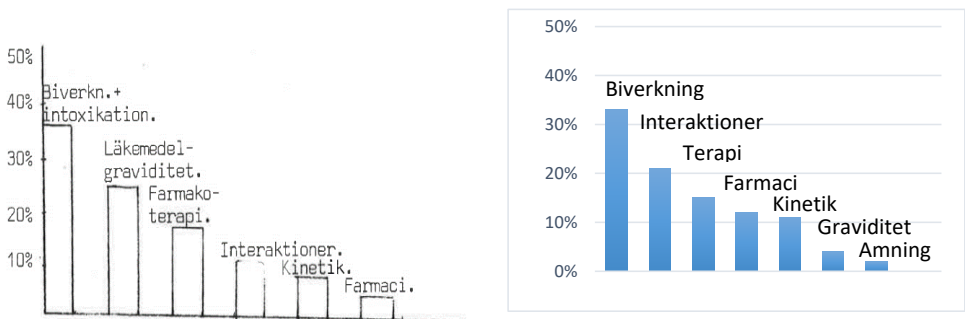
Patientkonsultationer och kunskapsstöd: Läkemedelsinformationscentralen, Sfinx, andra kunskapsstöd och Janusfönster

Ylva Böttiger, Marine Andersson, Annika Asplund, Birgit Eiermann

Läkemedelsinformationscentralen

Läkemedelsinformationscentralen vid avdelningen för klinisk farmakologi på Huddinge sjukhus öppnade 1974, som den första i sitt slag inom Norden. Den första kopian av databasen Medline utanför USA hade då nyligen satts upp vid Karolinska Institutet, vars dåvarande rektor, Nobelpristagaren Sune Bergström, hade tankar kring hur denna nya källa till medicinsk vetenskap skulle kunna göras tillgänglig i sjukvården. Samtidigt noterades ett ökande antal patientrelaterade läkemedelsfrågor till de kliniska farmakologerna i Huddinge. En av dessa, Carl-Eric Elwin, hade varit aktiv i arbetet med etableringen av Medline-databasen i Sverige. Idén till en Informationscentral som skulle kunna ge vetenskapligt grundade svar på kliniska frågeställningar kring läkemedel föddes. Centralen etablerades under ledning av Carl-Eric Elwin och Birgitta Öhman, med stöd av Sune Bergström och avdelningschefen professor Folke Sjöqvist. Det initiala arbetet finansierades av Axel och Margaret Ax:son Johnsons fond (1-2). Efter två år blev centralen permanent och det finansiella ansvaret togs över av Stockholms Läns Landsting (SLL). Informationscentralen fick namnet DRIC (Drug Research and Information Centre).

De frågor som ställdes 1974 handlade, precis som idag, huvudsakligen om biverkningar, interaktioner, läkemedelsbehandling under graviditet och amning samt vid annan samtidig sjukdom (Figur 1). Den vanligaste frågeställaren är en specialisläkare som ställer frågor inom sin egen specialitet. Frågorna besvarades redan från början enligt principen "*evidence based medicine*" även om det begreppet inte myntades förrän många år senare. Antalet frågor till DRIC ökade snabbt, från 69 år 1974 till ca 1000 frågor år 2007. Under ledning av Gunnar Alván under 1980- och 90-talen utvecklades och systematiserades DRICs arbetssätt. Man dokumenterade och utvärderade verksamheten, vilket ledde bl.a. till två licentiatavhandlingar av anställda farmaceuter (1,3).



Figur 1: Frågefördelningen 1974 till vänster, och 2017 till höger

Tidigt upptäckte man att många frågor återkom och att man därför hade nytta av att återanvända tidigare svar för att besvara nya frågor. För att enklare kunna söka bland dessa frågor och för att kunna sprida kunskapen till fler än de som från början ställt frågan utvecklades därför databasen Drugline som innehåller frågor och svar med referenser. Drugline släpptes för externa sökningar 1984 och sedan 2013 är databasen fritt tillgänglig via internet på drugline.se. Idag innehåller Drugline ca 13 000 dokument och i en tredjedel av alla svar används dokument ur Drugline som en referens (4). De kombinerade erfarenheterna av dels systematiska litteratursökningar, dels uppbyggnaden av den egna databasen Drugline, kom senare att ligga till grund för utvecklingen av flera nya kunskapsstödj, som till exempel interaktionsdatabasen Sfinx (se nedan, 5).

Efter modellen i Huddinge byggdes under 1980- och 90-talen upp ett nätverk av regionala informationscentraler i Norden (Tabell 1).

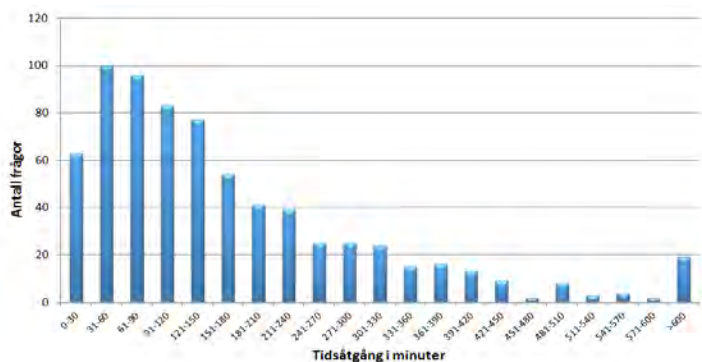
Tabell 1: Startår för de nordiska läkemedelsinformationscentralerna

1974	Huddinge
1988	Karolinska, Lund, Uppsala, Linköping
1989	Göteborg
1990	Umeå
1995	Relis Vest, Bergen, Relis Øst, Oslo
1997	Odense
1998	Relis Nord, Tromsø, Köpenhamn, Aarhus
1999	Relis Midt, Trondheim
2001	Relis Sør
2004	Sammanlagning Huddinge - Karolinska
2011	Sammanlagning Relis Sør - Øst, Oslo

2004 slogs de två universitetssjukhusen i Stockholm samman och informationscentralerna på Karolinska sjukhuset och Huddinge universitetssjukhus slogs också samman och bytte namn till Karolic (Karolinska LäkemedelsInformationsCentralen).

Under åren 2013-2014 genomfördes studien ”Skandlis” (Skandinaviska Läkemedelsinformationscentraler) vid sju nordiska läkemedelsinformationscentraler; fyra i Norge, två i Danmark och en i Sverige. Studien omfattade dels en tidsregistrering av arbetet vid centralerna under en tvåmånaders period, dels en kvalitetsgranskning av svaren från de olika centralerna på sex förutbestämda frågeställningar, som mejlades till respektive central från allmänläkare som fungerade som ”bulvaner”. Det var således blindat för centralerna och handläggarna av frågorna vilka svar som skulle komma att granskas. Studien har resulterat i fyra publikationer (6-9).

Under tidsregistreringen behandlades sammanlagt 718 frågeställningar. Den genomsnittliga handläggningstiden var tre timmar effektiv tid per fråga och knappt tre dagar till svar, men med en stor spridning från några få minuter till över 600 minuter (Figur 2).



Figur 2: Fördelning av effektiv tidsåtgång (minuter) per fråga (8).

Frageställningar som krävde fler konsulterade källor eller där dokumentation saknades eller var motstridig tog längre tid att handlägga. Erfarna handläggare med mer än två års tjänstgöring svarade betydligt snabbare än oerfarna. Kvaliteten i svaren ökade inte med tidsåtgången – snarare tvärtom. Faktorer som bedömdes viktiga för kvaliteten i svaren var att det gavs tydliga, kliniska råd, att evidensbakgrunden för dessa råd presenterades och att svaret var skrivet på ett sätt som hjälpte mottagaren att sälla/prioritera i informationen.

Sammanfattningsvis kunde man konstatera att

- Det tar lika lång tid idag som för 20 år sedan att utreda en läkemedelsfråga
- Det tar minst två år att lära sig jobbet
- Det är viktigt att man vid Läkemedelsinformationscentralen tolkar informationen och vågar ge konkreta råd i svaren

Janusmed interaktioner (Sfinx) och riskprofil (Pharao)

Läkemedelsinteraktioner är ett stort problem inom sjukvården. De kan leda till ökade biverkningar men även till minskning av effekten av ett läkemedel. De första studierna om läkemedelsinteraktioner som publicerades under 1940-talet handlade om synergism och antagonism, dvs farmakodynamiska interaktioner.

Farmakokinetiska studier finns publicerade i litteraturen från 1960-talet då Gravenstein (10) skrev om interaktioner bland anestetiska och Sjöqvist (11) visade på interaktioner med MAO-hämmare. Sverige var också mycket tidigt ute (1970) med ett särskilt kapitel om interaktioner i läkemedelsboken Fass, skrivet av Folke Sjöqvist tillsammans med Balzar Alexanderson.

Kapitlet i Fass levde kvar och uppdaterades varje år med nya interaktionsmekanismer med exempel för nya och befintliga läkemedel. Med digitaliseringen av sjukvården krävdes dock framtagning av en interaktionsdatabas i ett strukturerat digitalt format. Sverige (Karolinska Institutet, avdelningen för klinisk farmakologi i Huddinge och SLL) och Finland (klinisk farmakologi, Åbo Universitetssjukhus) gick ihop för att bygga upp en sådan databas. September 2003 startades arbete inom ramen för Janusprojektet som levererade datorstöd vid läkemedelsbehandling inom SLL (12). Redan i maj 2004 fanns ett inmatningsverktyg och en databas klar och arbetet med att skriva alla texter påbörjades. Databasen döptes till Sfinx, ”*Swedish Finnish Interaction X-referencing*”. Sfinx inkluderar alla farmakokinetiska interaktioner som är

dokumenterade i vetenskaplig litteratur, omnämnda i produktresuméerna eller som kan förutses utifrån läkemedlens metaboliseringsvägar. Sfinx innehåller också vissa farmakodynamiska interaktioner (5).

I december 2005 sjösattes Sfinx i Finland inom sjukvården och på apotek. I Sverige tog det ytterligare 1½ år (24 mars 2007) tills man släppte Sfinx både på webben under www.janusinfo.se och i journalsystem via ”Janusfönster”, en toolbar som finns implementerad i olika elektroniska journalsystem i Sverige och som ger varningar till läkaren om t.ex. läkemedelsinteraktioner och läkemedelsbehandling under amning eller graviditet. I slutet av 2009 skrevs ett avtal mellan Sveriges kommuner och landsting och SLL om att Sfinx skulle distribueras till sjukvården i hela landet via Sil (Svenska informationstjänster för läkemedel), en databas och tekniska tjänster för en rad olika register och kunskapsdatabaser. Det dröjde dock till 2016 innan Sfinx även distribuerades till samtliga apotek i Sverige via E-hälsomyndigheten.

Sverige har en lång tradition av att ta fram olika kunskapsdatabaser. Utöver Sfinx finns det en svensk databas om läkemedel och fosterpåverkan (13), läkemedel och amning, läkemedel vid nedsatt njurfunktion, läkemedel och äldre, läkemedel och barn (ePed) samt biverkningsöversikt. Samtliga kunskapsdatabaser finns integrerade i olika utsträckning i elektroniska journalsystem och därmed tillgängliga vid förskrivning, administrering och iordningsställandet av läkemedel för personal inom hälso- och sjukvård.

Det är inte bara viktigt att utveckla och implementera kunskapsdatabaser men också att utvärdera användning och möjliga effekter. I en studie kunde vi visa att efter implementeringen av Sfinx i journalsystemen hos vårdcentraler i Stockholm sjönk förekomsten av vissa interaktioner jämfört med en period innan Sfinx (Tabell 2) (14).

Tabell 2: Förändringar i förekomst av vissa interaktioner före och efter implementeringen av Sfinx på 15 vårdcentraler (14).

Interaktioner	Före	Efter	% minskning
SSRI - opiater	34	18	47%
K - sparare - kalium	34	21	38%
Antibiotika - metalljoner	113	92	19%
Gemfibrozil - simvastatin	6	5	17%
Diltiazem - metoprolol	10	10	0%

För att även uppmärksamma förskrivare på farmakodynamiska interaktioner togs det fram ytterligare en kunskapsdatabas som kallas för Janusmed riskprofil (tidigare Pharao) (15). Den databasen släpptes på webben och inom SLL 2017 (Figur 3). I Janusmed riskprofil bedöms alla substanser angående sina egenskaper att orsaka nio olika former av biverkningar (förstoppning, sedation, serotonerga effekter med mera; se figur 3). Värden på samtliga substanser som finns på en patients läkemedelslista räknas ihop och när värdet överstiger en bestämd gräns genereras en varning för förskrivaren. Under 2017 avslutades samarbetet mellan Sverige och Finland avseende framtagandet av interaktionsdatabaserna och Sfinx döptes om till Janusmed interaktioner. Sedan dess står Klinisk farmakologi vid Karolinska Universitetssjukhuset för innehållet i Janusmed interaktioner och Riskprofil.

	Förstoppning	Sedation	Antikolinerga effekter
	I	II	III
tramadol	2	1	1
citalopram	0	0	1
warfarin	0	0	0

Detaljerad lista

III Blödningsbenägenhet		
Produkt	Substans	Risikvärde
-	tramadol	1
-	warfarin	3
-	citalopram	1

Medicinsk konsekvens:
Blödningsrisiken är påtagligt ökad. Vid behandling med antitrombotiska medel ger bestämning av PK (INR) ingen vägledning beträffande blödningsrisiken.

Rekommendation:

Figur: 3 Bilden visar svar från janusinfo.se när man söker på substanserna tramadol, citalopram och warfarin i Janusmed riskprofil.

Janusfönster

Janusfönster utvecklades av Janusprojektet inom SLL för att förmedla information från kunskapsdatabaserna till förskrivaren i förskrivningsögonblicket (12). Janusfönstret är en knapprad med varningar som tänds i förhållande till patientens ålder, njurfunktion och läkemedelslista mm. Integrerad i journalsystem visas informationen upp för förskrivaren i läkemedelslistan samt när vederbörande ordinerar ett nytt läkemedel. Från varningsknapparna som visar allvarlighetsgraden av varningarna kan man nå informationstexten som visar vilka läkemedel på patientens läkemedelslista omfattas av varningen. Allt fler kunskapsdatabaser har inkluderats i Janusfönster sedan dess start 2004.

Referenser

1. Öhman B. The development and use of a clinical drug information system. Licentiatavhandling vid Karolinska Institutet 1992.
2. Alvan G, Öhman B, Sjöqvist F. Problem-oriented drug information: a clinical pharmacological service. *Lancet* 1983; 2: 1410-2.
3. Lyrvall HS Problemorienterad läkemedelsinformation - en möjlighet att förbättra sjukvårdens kvalitet. Licentiatavhandling vid Karolinska institutet 1994.
4. Llerena A, Öhman B, Alvan G. References used in a drug information centre. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995; 49: 87-9.
5. Böttiger Y, Laine K, Andersson ML, et al. SFINX – a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur Clin Pharmacol.* 2009; 65: 627-33.
6. Reppe LA, Spigset O, Kampmann JP et al. Quality assessment of structure and language elements of written responses given by seven Scandinavian drug information centres. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73: 623-31.
7. Amundstuen Reppe L, Lydersen S, Schjott J et al. Relationship between time consumption and quality of responses to drug-related queries: a study from seven Drug Information Centers in Scandinavia. *Clin Ther* 2016; 38: 1738-49.

8. Reppe LA, Spigset O, Böttiger Y et al. Factors associated with time consumption when answering drug-related queries to Scandinavian drug information centres: a multi-centre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70: 1395-401.
9. Schjott J, Böttiger Y, Damkier P et al. Use of references in responses from Scandinavian Drug Information Centres. *Medicines (Basel, Switzerland)* 2018; 5: 3.
10. Gravenstein JS, Andersen TW. Drug interaction in anesthesia. *South Med J* 1961; 54: 278-80.
11. Sjöqvist F. Psychotropic drugs 2. Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 967-78.
12. Eliasson M, Bastholm P, Forsberg P et al. Janus computerised prescribing system provides pharmacological knowledge at point of care - design, development and proof of concept. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 251-8.
13. Nörby U, Källen K, Eiermann B et al. Drugs and birth Defects: a knowledge database providing risk assessments based on national health registers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 889-99.
14. Andersson ML, Böttiger Y, Lindh J, et al. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 565-71.
15. Böttiger Y, Laine K, Korhonen T, et al. Development and pilot testing of PHARAO-a decision support system for pharmacological risk assessment in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:365-71.

REGISTRERING OCH ÖVERVAKNING AV LÄKEMEDELS EFFEKT OCH SÄKERHET

Kapitel 5.

Från biverkningsrapportering till läkemedelsepidemiologi

Barbro Westerholm, Ulf Bergman, Björn Wettermark

Klinisk farmakologi har varit drivande i utvecklingen av läkemedelsepidemiologi och ”*Drug Utilization Research*” i Stockholm, Sverige, Europa och globalt. Under de senaste 50 åren har forskningsområdet utvecklats från fallrapporter av biverkningar och deskriptiva studier av volymer av förskrivna och uthämtade läkemedel till avancerade analytiska modeller för att bedöma läkemedlets effekt och säkerhet och för att förbättra dess användning i samhället.

Läkemedelsepidemiologi kan definieras som ”*Studier av användning och effekter av läkemedel i befolkningen*” (1). Forskningsområdet kan ses som en brygga mellan klinisk farmakologi och epidemiologi där farmakologin står för de kliniska frågeställningarna och epidemiologin för verktygslådan. Ämnet läkemedelsepidemiologi har sitt ursprung i början av 60-talet då en ökad medvetenhet om biverkningar ställde krav på nya metoder för att följa upp läkemedels säkerhet. Samtidigt väcktes intresset för analyser och forskning kring rationell läkemedelsanvändning, eller ”*Drug Utilization Research*” definierat som “*the marketing, distribution, prescription, and use of drugs in a society, with special emphasis on the resulting medical, social, and economic consequences*” (2,3). I kapitlet illustrerar vi några milstolpar i denna utveckling och hur klinisk farmakologi har bidragit.

Läkemedelsbiverkningar: hur allt började

Att intressera sig för biverkningar är inte nytt i sig. Redan år 9 A.C. poängterade den romerske poeten Ovidius att samma läkemedel både kan skada och bota. År 1779 gav den holländske läkaren Wouter van Doeveren, Leyden ut en bok om ”*Läkemedelsjukdomar eller sjukdomar som ofta drabbar människan och är orsakade av läkemedel givna i terapeutiskt syfte*”. I boken nämndes bland annat digitalis. Andra allvarliga biverkningar identifierades efter att läkemedlen börjat användas (ex. 1877 kloroform – plötslig död, 1917 salvarsan - akut gul leveratrofi, 1923 cinkofen - gulsot, 1933 amidopyrin –agranulocytos) (4).

Startskottet för läkemedelsepidemiologin blev dock katastrofen med läkemedlet talidomid (Neurosedyn) 1961 och larmen kring p-piller och trombos 1962. Händelserna ledde till ökade regulatoriska krav på studier av läkemedelssäkerhet före godkännande. I Sverige skapades flera stora register (5, 6):

- Missbildningsregistret 1964
- Läkemedelsbiverkningsregistret 1965
- Patientregistret 1964
- Individbaserad receptregistrering i Jämtland 1969
- Receptundersökningen 1971
- Inleverans- och försäljningsstatistik för läkemedel 1977

Behovet av ett individbaserat nationellt läkemedelsregister för att mäta exponering identifierades tidigt, men det kom att dröja fyrtio år innan det blev verklighet. Först 2005 skapades

läkemedelsregistret. Det beskrivs mer i detalj nedan under rubriken ”*Läkemedelsregistret har gett nya möjligheter*”.

WHO var en viktig aktör i utvecklingen av biverkningsuppföljningen. Redan 1963 påbörjades ett internationellt samarbete kring ett gemensamt signalsystem och 1968 skapades WHO:s läkemedelsbiverkningsregister. Samtidigt fördes diskussioner om behovet av ett gemensamt kodsystem för läkemedel och jämförelseenhet – ATC-kodssystemet och den definierade dygnsdosen (DDD) uppfanns. Dessa beskrivs mer i detalj nedan i stycket ”*ATC & DDD gjorde det möjligt att mäta läkemedelsanvändningen*”.

Läkemedel med flest rapporterade biverkningar och de vanligaste rapporterade biverkningarna i Sverige mellan 1964 och 1968 redovisas i tabellerna nedan.

Läkemedel med flest rapporterade biverkningar 1964-1968

Nr	Läkemedel	Antal
1	P-piller	583
2	Analgetika, anestetika	297
3	Psykofarmaka	279
4	Antibiotika	99
5	Sulfonamider	96

Vanligaste rapporterade biverkningar 1964-1968

Nr	Läkemedel	Antal
1	Leverskador	305
2	Tromboembolism, hjärt-kärl	290
3	Hudreaktioner	234
4	Blodskador	183
5	Neurologiska reaktioner	94

Sverige var ett lämpligt land för läkemedelsepidemiologiska studier. Personnummersystemet gjorde det möjligt att länka de nationella hälsodataregistren, men också att få tillgång till patientjournaler och kontakt med patienter. Flera viktiga studier genomfördes bl.a. en studie i tre länder kring ventromboser och blodgrupp (ABO) (7). Studien visade en överrepresentation av kvinnor med blodgrupp A och ett underskott av kvinnor med blodgrupp O bland de som fått ventrombos kopplad till p-pilleranvändning. En annan studie av tromboembolisk sjukdom och steroidinnehåll i p-piller som gjordes som en rapport till ”*Committee on Safety of Drugs UK*” visade att p-piller med högt innehåll av östrogen medförde högre risk för blodpropp än lågdospillren (8). Läkemedelsbiverkningsanmälningarna, patientregistret, det jämtländska individbaserade receptregistret och försäljningsdata användes vid värderingen av risker. I en studie uppskattades risken för cytopenier förorsakade av läkemedel och anmälda till svenska läkemedelsbiverkningsregistret till (9):

- Trombocytopeni – diuretika 1:47.000
- Aplastisk anemi – butazoner, kloramfenikol 1:19.000
- Hemolytisk anemi – metyldopa 1:18.000
- Agranulocytos – dipyrone (metamizole) 1:10.000

Många biverkningar är sällsynta och utvecklas efter lång tid och det kan krävas stora patientmaterial och långa uppföljningstider. En beräkning gjordes av hur långa uppföljningstider som skulle behövas för att bedöma långtidsrisker vid behandling med p-piller (10). Baserat på tillgängliga data om p-pilleranvändning samt incidens av olika hälsoproblem och genereringen av tillräckligt med antal fall så bedömde författarna att det i Sverige skulle ta minst 10 till 13 år att bedöma risken för kardiovaskulär sjukdom och 8 till 17 år för att bedöma risken för cancer i reproduktionsorganen. Det har lett till ett ökat internationellt samarbete som syftat till att få stora patientmaterial, få tidiga signaler kring nya läkemedel och säkerställa generaliserbarhet.

ATC & DDD gjorde det möjligt att mäta läkemedelsanvändningen

Ett problem med biverkningsrapporteringen var att antalet inkomna rapporter ofta låg till grund för riskbedömningen, dvs utan hänsyn till hur omfattande användningen varit. Det ledde till en insikt om att uppgifter om användningen av läkemedel var nödvändigt för att göra korrekta värderingar av risker, dvs det behövdes både en täljare (antal biverkningsrapporter) och en nämnare (användningen av läkemedlet). Idealiskt skulle man vilja veta vilka individer som använder läkemedlet (med ålder och kön), varför (dvs indikation/diagnos), dosering, andra läkemedel, följsamhet och detta kopplat till utfallet av behandlingen (11). Metoder utvecklades bl.a. i två avhandlingar på Huddinge Universitetssjukhus av Beje Wiholm och Ulf Bergman. Medan Bejes avhandling fokuserade på biverkningar (dvs täljaren i biverkningsbråket) (12), handlade Ulfs om att mäta och kvantifiera läkemedelsanvändningen (dvs nämnaren) (13). Detta exemplifierades med att kombinera uppgifter från biverkningsregistret med uppgifter om försäljning och förskrivning av biguaniderna metformin och fenformin. Den högre risken för fenformin att utveckla laktat acidosis ledde till att fenformin avregistrerades (14).

Behovet av att mäta användningen av läkemedel hade också framförts från andra håll och 1969 arrangerade WHO:s Europakontor ett symposium ”*consumption of drugs*” i Oslo (15). Konklusioner från mötet var bl a att det var angeläget att skapa ett internationellt klassifikationssystem för läkemedel – det som sedermera utvecklades till ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system. Där lyftes även behovet av att utveckla enhetliga och internationellt jämförbara mått på användningen av läkemedel – det som senare blev jämförelseenheten DDD - Definierad DygnsDos. Man föreslog också att samla experter från klinisk farmakologi för att bidra till folkhälsan genom en rationell användning av läkemedel och bedömning av trender inom farmakoterapi.

Svårigheten att bilda sig en uppfattning om användningen av ett läkemedel innan DDD skapades kan illustreras med diazepam. På den svenska marknaden fanns ca 80 farmaceutiska specialiteter innehållande enbart diazepam från fyra tillverkare 1977. På sjukhusapoteket i Huddinge kunde Ulf Bergman samla ihop diazepam från tre tillverkare av tablett-, suppositorie-, och injektionsberedningar med olika styrkor, förpackningsstorlekar och priser (13). Även med datoriserade redovisningar var det svårt att bedöma hur mycket diazepam som användes på sjukhuset (Figur 1). Dessa problem blir ännu svårare om man försöker jämföra användningen mellan olika länder. De uppgifter om läkemedel som fanns i de flesta länder handlade om kostnader. När det kom till förskrivning, förpackningar, styrkor, beredningsformer så var (och är) variationen stor och omöjliggör jämförelser av användningen mellan länder.



Figur 1: Sortiment av diazepam på Huddinge sjukhus 1977.

Förslagen från symposiet i Oslo följdes upp vid ett WHO seminarium vid Institutionen för Klinisk Farmakologi, Karolinska Institutet, på det nyöppnade Huddinge sjukhus i november 1972. Vid seminariet redovisades geografiska skillnader i användningen av olika läkemedelsgrupper från de tre länder som hade kunnat få fram siffror (Nordirland, Norge och Sverige). Uppgifterna hade omräknats till antal dygnsdoser (senare benämnda DDD) per 1000 invånare. Anmärkningsvärda och oförklarliga skillnader i användningen av blodsockersänkande medel påvisades. Uppgifterna kom från olika källor, uthämtade recept från Nordirland, apotekens lagerhållning i Norge och industrins försäljningssiffror i Sverige. Det var inte givet att dessa uppgifter var jämförbara. Flera valideringsstudier genomfördes. I Sverige jämfördes försäljning med receptstatistik från apoteken på Gotland (16). Ett slumpmässigt urval patienter intervjuades dessutom i sina hem. Man fann en god överensstämmelse mellan de olika källorna. Patientintervjuerna gav en antropologisk dimension av hur patienter betar sig med mediciner.

I en senare valideringsstudie jämfördes de standardiserade definierade dygnsdoserna med genomsnittligt förskrivna dygnsdoser (Prescribed Daily Dose, PDD) för både antidiabetika (insulin och peroral medel) och blodtryckssänkande läkemedel. Skillnaderna mellan länderna bestod även efter det att hänsyn tagits till de faktiskt förskrivna PDD och skillnader i befolkningssammansättning (ålders- och könsstandardisering). Trots att betydande skillnader påvisades mellan DDD och PDD, och i PDD för flera läkemedel mellan länderna, kvarstod en stor obesvarad skillnad i läkemedelsanvändning mellan länderna (17).

Terapitraditioner för typ II diabetes och hypertoni

Mot bakgrund av kvarstående obesvarade skillnader i läkemedelsanvändningen mellan länderna studerades också variationer i terapitradition vid behandling av åldersdiabetes (typ II) och hypertoni i ett representativt urval av 400 läkare i Nordirland, Norge och Sverige (18, 19). Med tre patientfall, konstruerade för att täcka terapin från enbart diet till insulin, påvisades signifikanta skillnader i val av terapi. Skillnaderna var större för val av preparat än tröskeln för att inleda läkemedelsbehandling. Resultatet överensstämmer med att det finns kvalitativa men ej kvantitativa skillnader i läkemedelsanvändningen mellan länderna, och att det finns viktiga skillnader i att kliniskt upptäcka åldersdiabetes.

För hypertoni upptäcktes också betydande skillnader i terapitraditioner (19). Läkare i Nordirland satte förvånande nog in behandling tidigare än i Norge och Sverige trots att Nordirland använde minst antihypertensiva läkemedel. Preparatvalet överensstämde däremot med försäljningen och i Sverige var förskrivningen av beta-blockerare vanligare än i de andra länderna. Diskrepansen mot försäljningen antydde skillnader i morbiditet och/eller upptäcktsggrad mellan länderna.

Geografiska skillnader i diabetesbehandlingen har även konfirmerats kliniskt i en studie där skillnader i metabol kontroll med standardiserade HbA1C mätningar påvisades i tre diabetespopulationer med hög, medel och låg försäljning av blodsockersänkande medel (20).

DDD-metoden är idag etablerad och rekommenderas av WHO (21). För att löpande underhålla ett ”*International language for drug utilization research (ATC/DDD)*”, inrättades ett ”*WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology*” i Oslo som rapporterar till WHO i Geneve. Alla nyregistrerade läkemedel klassificeras enligt ATC och tilldelas en DDD. Till centret hör också en internationell rådgivande grupp med medlemmar från alla geografiska världsdelar/regioner.

Många studier har publicerats där aggregerade ATC/DDD data relateras till kliniska utfall. Dessa ekologiska studier följer upp trender och kan vara värdefulla för att snabbt kunna stärka eller förkasta hypoteser men med ett begränsat värde för att bedöma orsakssamband. Många av dessa

studier är dock värdefulla som jämförande studier av rådande rutiner, t ex förskrivning av olika läkemedel (benchmarking).

Mest omfattande arbete kring att jämföra läkemedelsanvändningen mellan olika länder har gjorts för antibiotika. Europeiska konferensen *The Microbial Threat* 1998 betonade vikten av att samla och jämföra användningen av antibiotika och bakteriell resistens. Sedan dess har många studier som bygger på ATC/DDD publicerats. En stor variation i antibiotikaanvändningen på sjukhus har visats i flera studier (22,23), liksom stora skillnader i antibiotikaanvändningen mellan olika europeiska länder (24,25). Alla dessa jämförande studier kan ligga till grund för strategier som syftar till att reducera användningen av antibiotika och motverka resistensutveckling och data presenteras och analyseras idag löpande i alla europeiska länder inom ramen för ESAC – ”*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*”.

Vid klinisk farmakologi har det även bedrivits en omfattande läkemedelsepidemiologisk forskning kring andra läkemedel, bl a antidepressiva. Rättsmedicinska analyser av antidepressiva bland de som begått självmord användes i en studie för att visa att underanvändning snarare än toxicitet, var det viktigaste problemet (26). Detta bekräftades också i Göran Isacssons avhandling (27).

Återkoppling av förskrivningsmönster – nyckeln i förbättringsarbetet

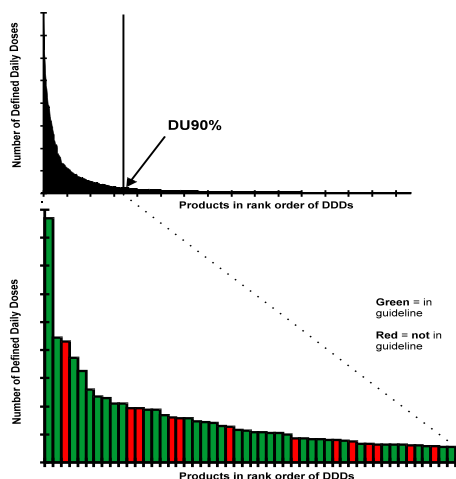
Under läkemedelsepidemiologins tidiga år började forskare även studera doktorers förskrivningsmönster för att identifiera kvalitetsbrister och erbjuda återkoppling som en del i förbättringsarbetet. I en tidig studie i USA identifierades kvalitetsproblem, som dessvärre är relevanta även idag (28):

1. Förskrivning av ineffektiva läkemedel
2. Förskrivning av läkemedel vars biverkningsrisk inte motiveras av sjukdomens allvarlighetsgrad
3. Överförskrivning av läkemedel i för stora volymer, under för lång tid
4. Förskrivning av dyra originalpreparat eller ”*me-too*”-läkemedel när det finns lika effektiva, men billigare alternativ tillgängliga på marknaden
5. Förskrivning av kombinationspreparat när det både ur medicinsk och ekonomisk synvinkel är bättre att förskriva dem var för sig.
6. Samtidig förskrivning av två eller flera läkemedel utan att beakta risken för interaktioner
7. Samtidig förskrivning av en eller flera läkare, till samma patient av läkemedel utan vetskap om hur de samverkar och bidrar till onödig polyfarmaci och multimedcinering.

För att förbättra läkemedelsanvändningen har klinisk farmakologi utvecklat kvalitetsindikatorer och metoder för att återkoppla läkemedelsförskrivningen. En av dem är DU90% som fokuserar kvalitetsarbetet på de läkemedel som förskrivs i stora volymer (29,30). DU90% anger antalet läkemedel som svarar för 90% av förskrivningsvolymen och följsamheten till evidensbaserade rekommendationer inom detta segment (Figur 2).

Metoden har tillämpats inom många områden, t ex analyser av förskrivningen av NSAID i tre Europeiska länder (31), följsamheten till WHO:s ”*Essential medicines list*” i Kroatien och Sverige (32), läkemedelsanvändningen i relation till miljörisk i Stockholm (33) och användning av antibiotika i relation till resistenspanoramata på sjukhus i Sankt Petersburg, Ryssland (34).

Metoden tillämpas också regelbundet för att följa upp rekommendationerna i Kloka Listan i Stockholm där husläkarmottagningarna även får ekonomiska incitament för att följa upp sin läkemedelsförskrivning och ge förslag till förbättringsområden i ett kvalitetsbokslut (35,36).



Figur 2: Illustration av DU90%. a) Antal läkemedel (produkter eller substanser) rankade efter volym mätt i antal Definierade Dygnsdoser (DDD). Pilen markerar antalet läkemedel som utgör 90% av den totala volymen i DDD. b) DU90%-segmentet förstort, med rekommenderade (gröna) och ej rekommenderade (röda) läkemedel.

Datoriseringen och tillkomsten av Internet ger nya möjligheter att följa upp läkemedelsförskrivningen kopplat till diagnos och att återkoppla den till förskrivande läkare. Enbart statistik ändrar dock sällan beteende och beslutsfattare inom sjukvården använder idag en kombination av olika metoder för att förbättra läkemedelsanvändningen. På engelska kan de sammanfattas med 4 E – Education (utbildning), Engineering (strukturella förändringar), Economics (budgetar och ekonomiska incitament) och Enforcement (”tvång”, dvs lagar och regler) (37).

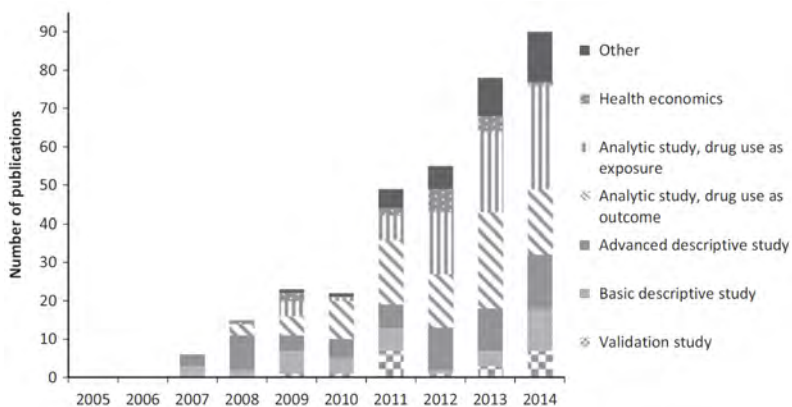
Läkemedelsregistret har gett nya möjligheter

Utvecklingen inom läkemedelsepidemiologin i Sverige begränsades länge av avsaknaden av ett individbaserat läkemedelsregister. Under 80- och 90-talet skapades stora individbaserade register i flera andra länder i Europa och Nordamerika. Genom det internationella samarbetet kunde vi belysa en hypotes om att benzodiazepiner skulle vara fosterskadande. Studien som genomfördes i USA visade att mödrar med fosterskadade barn även hade ett omfattande bruk av alkohol och andra missbrukspreparat och att fosterskadorna sannolikt inte var orsakade av benzodiazepiner (38). Även i våra nordiska grannländer gick utvecklingen inom läkemedelsepidemiologin snabbt framåt. I Danmark etablerades regionala register på 80-talet och 1994 fick både Danmark och Finland sina nationella läkemedelsregister. I Sverige gjordes flera försök, men integritetsdebatten gjorde att alla försök stupade på mållinjen. Först i juli 2005 fick Sverige sitt nationella läkemedelsregister (39). Registret innehåller personnummerbaserade data för alla svenskers läkemedelsutköp och får användas för statistik, epidemiologisk bevakning och forskning. Fem år senare, i juli 2010, ändrades lagen och numera får även landstingen en kopia av läkemedelsregistret för sin befolkning. Det har gett nya möjligheter att följa upp läkemedelsanvändningen inom sjukvården där läkemedel kan kopplas till diagnoser, vårdkonsumtion och kliniska utfall.

Möjligheterna att bedriva läkemedelsepidemiologiska studier med landstingens databaser för att förbättra introduktionen av nya läkemedel kan illustreras med de analyser som gjorts kring introduktionen av nya antikoagulantia vid förmaksflimmer (40-46). Innan de nya läkemedlen introducerades studerades förekomsten av förmaksflimmer i Stockholms läns landsting, hur

patienterna behandlades och förekomsten av stroke och blödningar (40,41). Efter godkännandet har en uppföljning gjorts av hur länge patienterna står kvar på behandling, s.k. persistens (42) och hur förmånsbeslut och riktlinjer påverkat förskrivningen (43). Studier har även gjorts över de nya läkemedlens effekter och biverkningar i klinisk användning (44,45). Studierna kring nya antikoagulantia ingick i Tomas Forslunds avhandling (46).

I en systematisk översikt analyserades vilka vetenskapliga artiklar som publicerats med läkemedelsregistret som källa under de första tio åren (47). Totalt identifierades 338 artiklar, med en stor variation i frågeställningar och design – alltifrån deskriptiva studier av läkemedelsanvändningen i olika befolkningsgrupper till analytiska studier av läkemedlens effekter eller orsaker till att läkemedelsanvändningen ser ut som den gör (Figur 3).



Figur 3: Vetenskapliga artiklar med läkemedelsregistret som datakälla. Från referens (47). Reproducerad med tillstånd av John Wiley & Sons Ltd.

Totalt 306 studier (90%) hade en selekterad population, 2/3 av dem begränsade sitt urval enbart med ålder, sjukdom eller läkemedel. De vanligast studerade sjukdomarna/tillstånden var hjärt-kärlsjukdomar och graviditet. De vanligaste läkemedelsgrupperna var hjärt-kärl-läkemedel och psykofarmaka. De flesta studierna hade länkat läkemedelsregistret till någon annan källa, tex patientregistret, cancerregistret eller medicinska födelseregistret för att undersöka biverkningar av läkemedel såsom frakturer, cancer eller missbildningar efter läkemedelsexponering under graviditet. Andra studier hade länkat läkemedelsregistret till Statistiska Centralbyråns data över socioekonomi och levnadsförhållanden för att t.ex. studera sociala skillnader i läkemedelsanvändning. Registret har därmed gjort det möjligt att besvara många olika frågeställningar kring hur vi använder läkemedel och vilka effekter det har (47). Det är dock inte den enda källan för studier om läkemedlens effekter och kliniska farmakologer har bedrivit forskning med många andra register. I en kohort av isotretionoinbehandlade patienter med svår akne kunde en ökad risk för självmordsförsök dokumenteras i patientregistret redan före behandlingen (48). I ett vaccinationsregister kopplat till en sjukvårdsdatabas kunde den låga risken för att utveckla ett antal definierade sjukdomar efter exposition för ett influensavaccin redovisas i en befolkning på två miljoner stockholmare (49).

Sammanfattningsvis så har kliniska farmakologer under de första 50 åren haft en stor betydelse för utvecklingen inom ämnet läkemedelsepidemiologi nationellt och internationellt. Klinisk farmakologi har även en viktig roll att spela i framtiden med den fortsatta globaliseringen,

digitaliseringen och allt större utmaningar kring prioriteringar med många nya dyra biologiska läkemedel på väg in på marknaden samtidigt som befolkningen blir äldre och har ökade förväntningar på hälso- och sjukvården.

Referenser

1. Strom BL, Kimmell SE, Hennessy S (eds). *Pharmacoepidemiology*, 5th edn. Wiley, Malden, 2012.
2. Sjöqvist F. Drug Utilization. In: Mattila MJ, ed. *Proceedings of the VIth International Congress of Pharmacology*, Helsinki, Finland, 1975, *Clinical Pharmacology*. The Finnish Pharmacological Society, 1975, vol.5, pp 39-50.
3. World Health Organization (WHO). *The selection of essential drugs*. Technical Report Series No. 615. World Health Organization, Geneva, 1977.
4. Wade OL. The dawn of concern. In: *Adverse reactions to drugs: 1-10*. Acford Ltd. Chichester 1970.
5. Rosen M. National Health Data Registers: a Nordic heritage to public health. *Scand J Public Health* 2002;30:81-5.
6. Boethius G, Wiman F. Recording of drug prescription in the county of Jämtland, Sweden. I. Methodological aspects. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:31-5.
7. Jick H, Slone D, Westerholm B et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. A cooperative study. *Lancet* 1969;1:539-42.
8. Inman WH, Vessey MP, Westerholm B et al. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 1970;2:203-9.
9. Böttiger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden *Br Med J* 1973;339-343.
10. Persson I, Adami HO, Norell SE et al. Evaluation of a prescription based record-linkage model for epidemiological studies of long-term adverse effects of drugs: with special regard to combined oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:489-93.
11. Wade O. The concept of drug utilization studies. In: *Studies in Drug Utilization - Methods and Applications* (Eds. Bergman U, Grimsson A, Wahba A, Westerholm B). European Series. Vol. 8. Copenhagen: World Health Organization, European Office, Regional Publications, pp 3-15. 1979.
12. Wiholm BE. On the accuracy of drug utilization in health care. PhD Thesis, Departments of Clinical Pharmacology and Internal Medicine, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Drugs, National Board of Health and Welfare, Uppsala, Sweden 1980.
13. Bergman U. *Studies of Drug Utilization. Clinical Pharmacological and Epidemiological Aspects*. PhD Thesis, Department of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden 1978.
14. Bergman U, Boman G, Wiholm B. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *Br Med J* 1978;2:464-6.
15. Consumption of drugs. Report of a Symposium. Oslo 1969. EURO 3102. Regional Office for Europe. World Health Organization, Copenhagen. 1970.
16. Bergman U. Utilization of antidiabetic drugs in the island of Gotland, Sweden: agreement between wholesales figures and prescription data. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:213-20.
17. WHO-Drug Utilization Research Group: Validation of observed differences in the utilization of antihypertensive and antidiabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:1-8.
18. WHO- Drug Utilization Research Group: Therapeutic traditions in Northern Ireland, Norway and Sweden: I. Diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:513-9.

19. WHO- Drug Utilization Research Group: Therapeutic traditions in Northern Ireland, Norway and Sweden: II. Hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:521-5.
20. Stålhammar J, Bergman U, Boman K et al. Metabolic Control in Diabetic Subjects in Three Swedish Areas With High, Medium and Low Sales of Antidiabetic Drugs. *Diabetes Care* 1991;14:12-9.
21. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo 2003.
22. Gulbinovic J, Myrbäck K-E, Bytautiene J et al. Marked differences in antibiotic use and resistance between University Hospitals in Vilnius, Lithuania, and Huddinge, Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;7:383-8.
23. Vlahovic-Palcevski V, Dumpis U, Mitt P et al. Benchmarking antimicrobial drug use in university hospitals in five European countries. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:277-83.
24. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357:1851-3.
25. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R et al. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005 Feb 12-18;365:579-87.
26. Isacson G, Holmberg P, Wasserman D et al. Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden. *Br Med J* 1994;308:506-9.
27. Isacson G. Depression, Antidepressants and Suicide. A study of the role of antidepressants in the prevention of suicides, PhD thesis at Karolinska Institutet, 1994.
28. Stolley PD, Lasagna L. Prescribing patterns of physicians. *J Chron Dis* 1969;22:395-405.
29. Bergman U, Popa C, Tomson Y et al. Drug Utilization 90%: a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:113-8.
30. Wettermark B. DU90% - bridging the gap between drug statistics and quality assessment, PhD thesis at Karolinska Institutet 2004.
31. Bergman U, Andersen M, Vaccheri A et al. Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three European regions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:269-72.
32. Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V et al. Adherence to WHO's Essential Medicines List in two European countries. *WHO Drug Information* 2006;20:78-85.
33. Castensson S, Eriksson V, Lindborg K et al. A method to include the environmental hazard in drug prescribing. *Pharm World Sci* 2009;31:24-31.
34. Goryachkina K, Babak S, Burbello A et al. Quality use of medicines: a new method of combining antibiotic consumption and sensitivity data - application in a Russian hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:636-44.
35. Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B et al. The 'Wise List': a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;108:224-33.
36. Wettermark B, Pehrsson Å, Juhasz-Haverinen M et al. Financial incentives linked to self-assessment of prescribing patterns: a new approach for quality improvement of drug prescribing in primary care. *Quality in Primary Care* 2009;17:179-89.
37. Wettermark B, Jacobsson B, Godman B et al. Soft regulations in pharmaceutical policymaking - an overview of current approaches and their consequences. *Appl Health Econ Health Policy* 2009;7:1-11.
38. Bergman U, Wiholm B-E, Rosa F et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992;340:694-6.
39. Wettermark B, Hammar N, Fored M et al. The new Swedish Prescribed Drug Register: opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:726-35.

40. Forslund T, Wettermark B, Wändell P et al. Risk scoring and thromboprophylactic treatment of patients with atrial fibrillation without and with access to primary healthcare data: experience from the Stockholm Health Care System. *Int J Cardiol* 2013;170:208-14.
41. Forslund T, Wettermark B, Wändell P et al. Risks for stroke and bleeding with Warfarin and Aspirin in patients with atrial fibrillation at different CHA2DS2VASc-scores: experience from the Stockholm region. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1477-85.
42. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:329-38.
43. Komen J, Forslund T, Hjemdahl P et al. Effects of policy interventions on the introduction of novel oral anticoagulants in Stockholm: an interrupted time series analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:642-52.
44. Forslund T, Wettermark B, Andersen M et al. Stroke and bleeding with NOAC or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population based cohort study. *Europace* 2018;20:420-8.
45. Forslund T, Komen JJ, Andersen M et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of NOACs: the Stockholm experience. *Stroke* 2018;49:2122-8.
46. Forslund T. Antithrombotic treatment of atrial fibrillation before and after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) in the Stockholm Health Care Region, PhD thesis at Karolinska Institutet 2017.
47. Wallerstedt S, Wettermark B, Hoffmann M. The first decade with the Swedish Prescribed Drug Register: a systematic review of the output in the scientific literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119:464-9.
48. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *Br Med J* 2010;341:c5812.
49. Bardage C, Persson I, Örtqvist A et al. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *Br Med J* 2011;343:d5956.

Kapitel 6.

Klinisk farmakologi i Läkemedelsverkets tjänst

Gunnar Alván, Björn Beermann, Charlotte Asker-Hagelberg

Klinisk farmakologins yttersta mål, rationell läkemedelsanvändning sammanfaller helt med ett av Läkemedelsverkets viktigaste delmål. Det är därför logiskt att många kliniska farmakologer haft och har viktiga roller i myndigheten, inte bara som interna experter utan även som externa experter i olika nämnder och arbetsgrupper.

Flera kliniska farmakologer har haft höga positioner inom Läkemedelsverket (LV). Kjell Strandberg, Gunnar Alván och Christina Rångemark Åkerman var generaldirektörer 1990–1999, 1999–2008 respektive 2008–2014. Anders Rosén, Anders Rane och Björn Beermann var professorer och enhetschefer för enheten för kliniska prövningar, farmakoterapeutiska enheten respektive för enheten för läkemedelsinformation och läkemedelsbiverkningar. Bengt-Erik Wiholm var docent och chef för läkemedelsbiverkningar.

I övrigt har ett flertal kliniska farmakologer varit och är anställda som experter eller på olika chefsnivåer vid enheter med klinisk, vetenskaplig eller strategisk anknytning.

WHO har ställt upp tio strategier för att främja rationell läkemedelsanvändning. Flera av dem sammanfaller med vad de kliniska farmakologerna ägnat sig åt på LV.

Oberoende läkemedelsinformation

Anders Rosén var från den tiden LV var en del av Socialstyrelsen en av initiativtagarna, tillsammans med generaldirektör Bror Rexed, till den omfattande informationen om läkemedel som Socialstyrelsen, Läkemedelsavdelningen/Läkemedelsverkets kliniska farmakologer och andra experter stått och står för.

Det började med bildandet av Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation, den förste och andre sekreteraren var Anders Rosén respektive Björn Beermann. Den gav ut en skriftserie med kritiska analyser om olika läkemedelsgrupper i 42 utgåvor 1969–1984 till läkarkåren. Skrifterna var författade av framstående nationella experter. Kommittén var helt fristående från Socialstyrelsens läkemedelsavdelning och råkade då och då i dispyt med Läkemedelsavdelningen avseende bedömningar av vissa läkemedels kliniska värde.

Tidningen Information från Socialstyrelsens Läkemedelsavdelning var också ett initiativ av Bror Rexed. Den övergick i Information från Läkemedelsverket 1990 och distribueras kostnadsfritt till läkarkåren och andra yrkesgrupper med medicinsk anknytning i tryckt och digital form.

En viktig del i tidningen är läkemedelsmonografier som presenterar den dokumentation, publicerad och opublicerad, som ligger till grund för godkännandet. Initialt var monografierna fria från kommentarer men sedan klinisk farmakologi fick inflytande på innehållet ingår en bedömning av det kliniska värdet av det nya läkemedlet.

Ett exempel: Eesomeprazol är liksom övriga protonpumpshämmare ett effektivt läkemedel för behandling av syrelaterade sjukdomar men har inte visats tillföra något nytt.

En annan viktig del var och är behandlingsrekommendationer som berörs nedan.

Läkemedelskommittéer vid sjukhus

Under 1970-talet etablerades allt fler läkemedelskommittéer och det framkom önskemål från dem om utbildning i läkemedelsfrågor.

Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation anordnade därför tretton symposier 1974–1982 för att stödja landets läkemedelskommittéer. Man diskuterade läkemedelskommittéarbete och fick utbildning i olika läkemedelstemata, t. ex. Antibiotika i öppen vård, Läkemedel och graviditet samt Akuta läkemedelsintoxikationer.

Tällbergkurserna 1979–1996 om klinisk läkemedelsprövning var mycket populära kurser arrangerade av Anders Rosén i samarbete med de kliniska farmakologerna Karl-Erik Andersson och Gillis Jonsson.

Ett tiotal tvådagarskurser om läkemedelsbiverkningar genomfördes av Bengt-Erik Wiholm under 1990-talet.

Under åren runt det senaste sekelskiftet anordnade LV ett stort antal tvådagarskurser om värdering av läkemedelsstudier runt om i landet för läkemedelskommittéledamöter där läkemedelsstatistiker, kliniker och kliniska farmakologer medverkade.

Läkemedelsverket har alltså regelbunden kontakt och möten med läkemedelskommittéernas ordförandegrupp, LOK.

På uppdrag av Socialstyrelsen håller Läkemedelsverket sedan 2016 en bredare specialistkompetenskurs riktad till ST-läkare i läkemedelsintensiva specialiteter. Bakgrunden är att läkemedelsspecifika mål tillkommit i ST-föreskrifterna. Kursen ges tillsammans med lärare från alla verksamhetsområden på Läkemedelsverket, Klinisk farmakologi i Stockholm och Göteborg och andra specialistområden från hälso- och sjukvården. Kursen leds av docent Charlotte Asker-Hagelberg (LV) i samarbete med docent Carl-Olav Stiller (Karolinska).

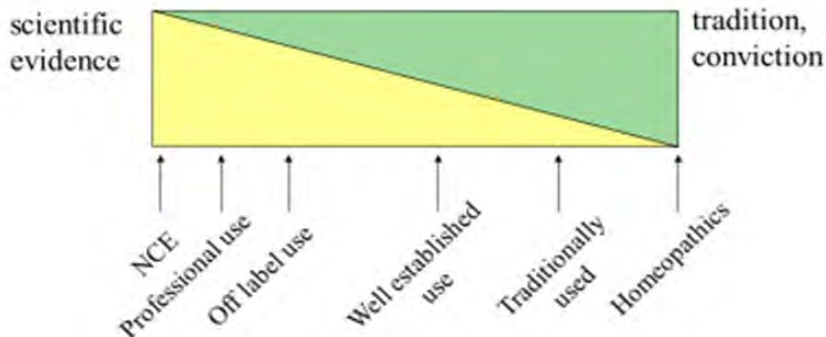
Evidensbaserade behandlingsrekommendationer

1981 inledde Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation, sedan 1987 under klinisk farmakologisk ledning, en ny verksamhet initialt kallad workshops, senare expertmöten, som fortfarande pågår. Syftet är att producera evidensbaserade terapirekommendationer. Mötena pågår en till tre dagar, där en sjukdom (eller sjukdomsgrupp) belyses, från patogenes till terapi. Sex – tio experter skriver delkapitel om ämnet. I övrigt medverkar ett antal diskussionsdeltagare.

Denna verksamhet kräver mycket av deltagarna. Kapitelförfattarna gör en extensiv litteraturgenomgång och skriver manus som skickas ut till samtliga för genomläsning före mötet. Alla deltagare medverkar aktivt på mötena med diskussioner om de olika delkapitlen, gruppvis skriver de olika delarna av terapirekommendationerna och deltar i efterarbetet med sammanställningen av grupparbetena. Endast kapitelförfattarna får en symbolisk ersättning för sitt arbete. Trots den stora insatsen som krävs för att delta har det varit lätt att få landets främsta experter att medverka i expertmötena.

Delkapitlen och terapirekommendationerna publiceras i Information från LV och på läkemedelsverket.se.

Denna verksamhet är mycket viktig, speciellt som olika läkemedelsgrupper inom LV:s ansvarsområde har mycket olika grad av evidens för effekt och säkerhet (Fig 1)



Figur 1: Evidensgrad för olika läkemedels effekt och säkerhet.

Läkemedelsverket ingår numera i ett myndighetsråd, Rådet för styrning med kunskap (RSK), vilket syftar till att stödja sjukvårdshuvudmännen och att samordna myndigheternas kunskapsstyrning, t ex behandlingsrekommendationer och riktlinjer. Socialstyrelsen samordnar Rådet för styrning med kunskap. I flera strategiska samverkansdiskussioner och gemensamma ärende-projekt under RSK har både vården och myndigheterna företrätt av kliniska farmakologer. Landstingens kunskapsorganisation håller nu på att stöpas om och det är i nuläget inte klart vilken påverkan detta får på olika aktörers roller och vårdens kunskapsutveckling, t ex gällande läkemedelsbehandling.

Bannlysning av osäkra och ineffektiva läkemedel

Godkännande av läkemedel är en multidisciplinär verksamhet och en av LV:s viktigaste. Vad däremot gäller ”*Banning unsafe and ineffective drugs*” har den största insatsen gjorts av kliniska farmakologer.

Under 50- och 60- talen registrerades en lång rad läkemedel mot diffusa problem som magsmärtor, kramp, knip och oro. De innehöll vanligen antikolinergika + sedativa eller analgetika + diverse.

Farmakodynamik och -kinetikstudier av Anders Rosén och medarbetare visade bristande biotillgänglighet av flera antikolinergika. Dessutom var de ofta kombinerade med olämpliga substanser.

Exempel på produkter

- Veryl mite® (metylskopolamin+amobarbital)
 - För att erhålla antikolinerg effekt måste så många tabletter ges att patienten tillförs 2 g amobarbital 2–3 gånger dagligen (max dos som sömnmiddel 0,2 g)
- Buscopan comp® (butylskopolamin+metamizol)
 - 64 tabletter Buscopan, som engångsdos, gav ingen mätbar antikolinerg effekt!
 - Metamizol är högriskläkemedel för att framkalla agranulocytos

Detta initierade en omfattande klinisk farmakologisk utredning av hela läkemedelsgruppen, vilket resulterade i att ett trettiotal produkter avregistrerades i början av 80-talet!

Läkemedelsverket är den s k kompetenta myndighet som involveras när ny reglering inom läkemedelsområdet förs på tal. Mycket av den reglering som berör läkemedels godkännande och säkerhetsuppföljning är numer EU-reglerad genom direktiv eller förordning. En EU-förordning innebär att regleringen gäller direkt i alla medlemsländer.

Nationella samverkansdiskussioner om nya aktuella sakfrågor gällande läkemedel sker idag formaliserat av Socialdepartementet i den Nationella Läkemedelsstrategin (NLS), vilket resulterar i en handlingsplan som revideras återkommande. Internationellt förs normerande och strategiska diskussioner i olika grupperingar, antingen utgående från EMA, OECD, WHO eller i EU-kommissionens grupper.

Kliniska farmakologer med lång erfarenhet av såväl sjukvård, läkemedelsindustrin och regulatorisk myndighet företräder myndigheten i några viktiga strategiska grupperingar. Bror Jonzon företräder LV i expertgruppen för den Nationella Läkemedelsstrategin och samordnar Läkemedelsverkets vetenskapliga råd. I CHMP företräder Filip Josephson LV och i en arbetsgrupp till EU-Kommissionens Pharmaceutical Committee företräds LV av Charlotte Asker-Hagelberg.

Idag arbetar kliniska farmakologer vid LV med olika aspekter på läkemedelssäkerhet främst inom tillståndsgivningsverksamheten. Klinisk farmakologi i vården samverkar också med Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten gällande tillsyn i frågor om olaga läkemedelshandtering och försäljning (t ex narkotikaklassning av nätdroger och doping), en annan aspekt på temat säkerhet.

Läkemedelsverket har sedan 2012, då farmakovigilanslagstiftningen förändrades, helt övertagit de regionala centras roll gällande handläggning av biverkningsrapporter, ett arbete som förut utfördes lokalt på de klinisk farmakologiska avdelningarna. I dag har arbetet med säkerhetsövervakning förändrats så att signalspaning görs i samverkan med övriga EU-medlemsländer. EMA har även inrättat en säkerhetskommitté, PRAC, i vilken en klinisk farmakolog docent Qun-Ying Yue länge varit delegat.

Namnet på myndigheten antyder att Läkemedelsverket främst har fokus på medicinska och regulatoriska frågor kring läkemedel. Ett ansvarsområde under snabb expansion, är tillsyn av medicinteknik, vilket bl a inkluderar diagnostika och medicinsk apparatur, medicinska förbrukningsartiklar, journalsystem och vissa andra produkter som ligger läkemedel nära. Området gränsar till digitala beslutsstödsystem som integreras i journalen med samlingsnamnet Nationella Medicinska Informationssystem (NMI). De kliniska farmakologiska avdelningarnas kompetensområden är här berörda, både genom sin roll som laboratoriediagnostiska enheter och indirekt eftersom de är kunskapsproducenter av s k Nationella Medicinska Beslutsstöd (t ex interaktionsdatabaser) som införs nationellt i journalsystemen.

Individualiserad behandling med stöd av laboratorieanalys

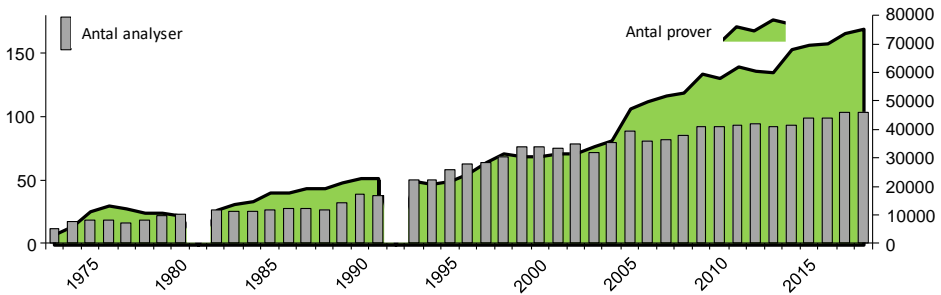
Kapitel 7.

Läkemedelsanalyser: revolutionerande metodologiska genombrott under 50 år

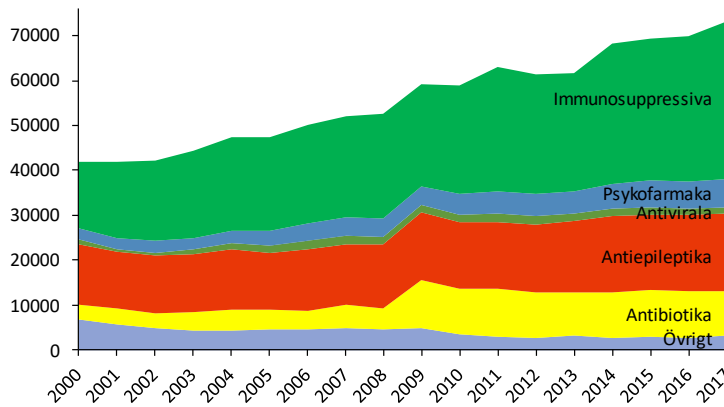
Olof Beck, Magnus Ericsson, Camilla Linder, Anton Pohanka, Tomas Villén

Inledning

Laborieredelen inom klinisk farmakologi började utvecklas redan på 70-talet med analys av antiepileptika, antiarytmika och psykofarmaka. Från en blygsam skala har laborieredelen av klinisk farmakologi vuxit till att idag vara klinikens största verksamhet. Totalt arbetar ungefär 80 personer på Farmakologiska laboratoriets tre sektioner. TDM-analyserna på Läkemedelslaboratoriet ökar kontinuerligt. Under 2018 analyserades över 75 000 TDM-prover för ca 100 olika läkemedel. Största terapigruppen utgörs av immunosuppressiva läkemedel, främst tacrolimus, följt av antiepileptika (Figur 1–2).

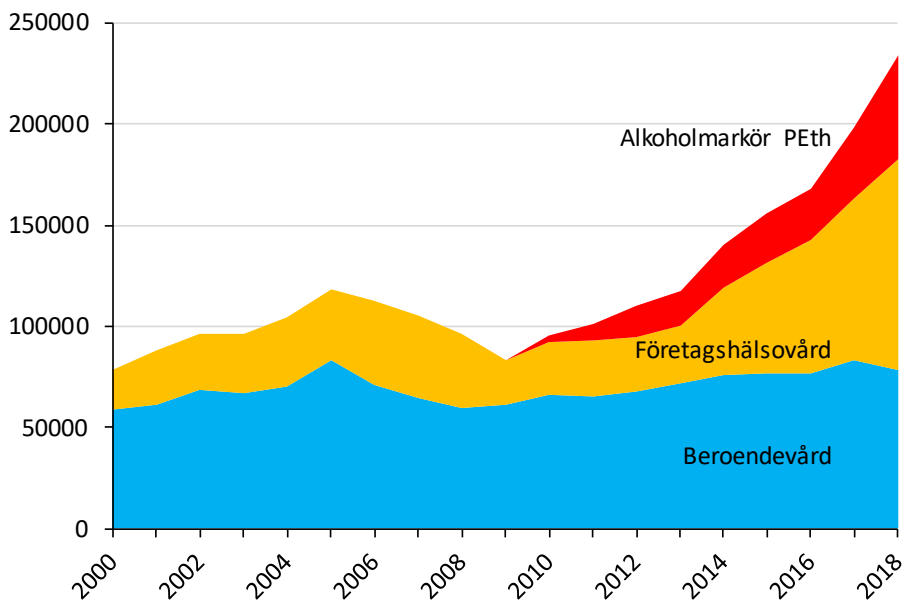


Figur 1: Antal TDM-analyser och prov 1973-2018. Data saknas för åren 1981 och 1992.



Figur 2: Antal TDM-prover 2000-2017 fördelat på terapiområden.

Missbrukslaboratoriet utför analyser av substanser i prover från beroendevården och från företagshälsovården (vårdprover och prover för drogtester i arbetslivet). Beroendevårdens prover kommer huvudsakligen från Beroendecentrum Stockholm, men även från mindre enheter spridda över landet. Företagshälsovårdens prover kommer från enheter över hela Sverige och dessa prover har på senare år ökat kraftigt. Totalt tog laboratoriet emot över 180 000 urin-, utandnings- och salivprover år 2018 (Figur 3). Sedan 2010 analyserar Missbrukslaboratoriet även alkoholmarkören fosfatidyletanol i blod (PEth) (Figur 3). Antalet prover har sedan dess ökat kraftigt.

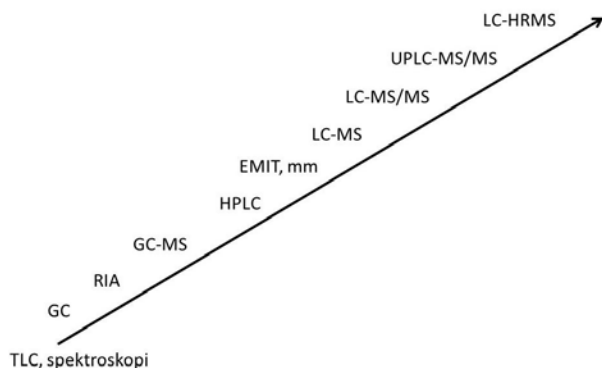


Figur 3: Antal prover vid missbrukslaboratoriet fördelat på företagshälsovård, beroendevård och alkoholmarkören PEth 2000-2018.

Dopinglaboratoriet är det enda i Sverige och utför förutom testning av dopingpreparat i prover från idrotten, även analys av anabola androgena steroider i prover utanför idrotten.

Laboratoriets utveckling

De tekniker som i början fanns tillgängliga för läkemedelsanalys var framför allt gaskromatografi (GC), spektrometri och immunokemi (Figur 4), varefter framsteg inom vätskekromatografin (HPLC, LC) och masspektrometri (MS) har gjort att den tekniken kommit till allt större användning. En del tidigt arbete inom läkemedelsanalys gjordes med GC-MS. Fram till början på 2000-talet var den huvudsakliga teknikplattformen HPLC och immunokemi. GC-MS användes för dopinganalyser och för konfirmerande analyser vid drogtestning.



Figur 4: Analysteknisk utveckling inom läkemedelsanalys 1960-2017. TLC = tunnskiktskromatografi.

Kopplingen av GC- och MS-teknikerna som gjordes möjlig genom ”jetseparatorn”, vilken utvecklades vid KI av Ragnar Ryhage, användes tidigt för läkemedelsanalys. Ett pionjärarbete gjordes av Bo Holmstedt redan 1968 då klorpromazin analyserades med massfragmentografi (1). Ett annat tidigt arbete från 1971 där Folke Sjöqvist deltog var analys av nortriptylin med massfragmentografi (2). Bo Holmstedt var en föregångare inom noggrant analysarbete och lärde ut konceptet att alla slutsatser måste grundas på tillförlitliga data ”*Die Methode ist Alles*” (Figur 5).



”Die Methode ist Alles”

- German Physiologist
- Carl Friedrich Wilhelm Ludwig
- 1816-1895

Figur 5: ”Metodens fader”.

Under 1980-talet lyckades man för första gången koppla LC till en MS detektor. Utvecklingen av elektropray av 2002 års nobelpristagare John B Fenn, gav det tekniska genombrott som ledde till att kommersiella instrument kom på marknaden under 1990-talet (3). Utvecklingen av LC-MS teknologin har sedan dess varit betydande, både vad gäller möjliga användningsområden och prestanda. En bit in på 2000-talet utvecklades även LC-tekniken till UPLC, vilket gav bättre separationsförmåga och kortare analystider. Att använda LC för kromatografidelen gav möjlighet till förenklad provbearbetning, vilket gjorde analysarbete och metodutveckling snabbare.

Immunokemi, EMIT

I efterföljden av RIA-tekniken, utvecklad på 1960-talet av 1977 års nobelpristagare Rosalyn Yalow, kom EMIT-tekniken att utvecklas för läkemedelsanalys och drogscreening på 1970-talet. Det var företaget SYVA som utvecklade och kommersialiserade tekniken på uppdrag av amerikanska staten med primärt syfte att få en metod för att detektera morfin i urin hos opiatmissbrukare. I en översikt 1981 (4) framhölls tekniken som den mest betydelsefulla för

TDM-analys pga. av bra prestanda, små provvolymen och en standardisering som gav jämförbara resultat mellan laboratorier. EMIT-metoder används ännu för läkemedelsanalys och drogscreening, även om konkurrerande immunokemiska tekniker finns. En begränsning med immunokemiska metoder är att utvecklingen är kostsam och i praktiken utförs av diagnostikaföretagen, vilket har medfört att en begränsad meny av metoder finns tillgängliga. En annan begränsning är att vissa metoder haft dåliga prestanda, tex. för takrolimus.

HPLC-metoder

Under lång tid var det HPLC-metoder med olika detektorer (UV, fluorescence, elektrokemi) som användes som komplement till de immunokemiska metoderna. En fördel var att flera läkemedel kunde mätas med samma metod, vilket tex. utnyttjades för analys av antiepileptika.

Ett exempel på ett viktigt genombrott var metoden för morfin och dess glukuronider som utvecklades av Jan-Olov Svensson (5) och som kunde utnyttjas för klinisk forskning som ledde fram till ny kunskap om betydelsen av morfin-6-glukuronid vid kronisk smärtbehandling. Ett annat exempel är metoden för mätning av metadonets två stereoisomerer (6). Man visste att endast en av isomererna har klinisk effekt, men inte att den relativa fördelningen var 10-falt olika mellan individer som kroniskt behandlas med racematet. Ett tredje exempel på ett viktigt framsteg är den ultrakänsliga analysmetod för metotrexat som behövdes för att studera dess kinetik vid lägdosbehandling mot reumatism (7). Metoden utnyttjade en post-kolonn fotokemisk reaktion för att omvandla metotrexat till en starkt fluorescerande produkt.

LC-MS-metoder

Masspektrometern som LC-detektor medförde en betydande ökning i analytisk selektivitet och senare även i känslighet. Ett bra exempel på utnyttjandet av känsligheten är att en metod för drogtestning med utandningsluft som prov har blivit en realitet (8). Med ett enkelt utandningsprov som bara tar någon minut att genomföra och som samlar aerosolpartiklar från lungan kan intag av missbrukspreparat upptäckas. LC-MS/MS utnyttjades tidigt för analys av de nya psykoaktiva substanser som började komma redan på 1990-talet. En multikomponentmetod utvecklades på denna plattform baserat på direktanalys av utspädd urin (9). Metoden lade grunden till STRIDA-projektet som framgångsrikt har kartlagt dessa nya substanser och deras farlighet i samarbete med Giftinformationscentralen (10) och som även kunde sättas i rutin. Förekomsten av dessa nya (ännu ej klassade) psykoaktiva substanser som kan säljas öppet på webshoppar utvecklades till ett stort problem på 2010-talet, med allvarliga förgiftningar och dödsfall som följd.

De immunokemiska metoderna för immunosuppressiva läkemedel har undermålig prestanda. En LC-MS/MS-metod utvecklades därför som gav riktiga och precisa resultat även i den låga delen av mätområdet (11). Metoden sattes i drift 2009 och har kunnat användas utan driftsavbrott 7 dagar/vecka sedan dess. En multimetod för dopingpreparat med direktanalys av urin utvecklades på LC-MS/MS plattformen och blev viktig för dopinglabets utveckling (12).

En ytterligare viktig utveckling av masspektrometrins användbarhet för TDM och drogtestning var tillkomsten av högupplösande instrument (HR-MS). Denna teknik användes omgående både för multikomponent drogscreening i kliniska prover (13) och vid dopinglaboratoriet för en metod som omfattar större delen av det sortiment som anvisas av WADA (World Anti Doping Agency). Tekniken kan komma att helt förändra TDM-verksamhetens utformning (14) genom möjligheten

att monitorera alla läkemedel och deras metaboliter med en och samma metod, ”Pharmacometabolomics”.

Ackreditering

En viktig del i laboratoriets utveckling och framgång är det kvalitetsarbete som bedrivits och där kliniken varit framstående. Ackreditering från SWEDAC erhöles tidigt på 1990-talet och för drogtestningen erhöles amerikansk ackreditering från CAP för ”Forensic Drug Testing” vilket är unikt för laboratorier utanför Nordamerika. Dopinglaboratoriet har under många år varit ackrediterat av SWEDAC enligt de kvalitetskrav som ställts av WADA.

Datorisering

Den moderna IT-tekniken har kraftigt bidragit till att öka säkerheten, rationalisera arbetet och förkorta svarstiderna. Idag beställer de flesta kunderna sina analyser direkt i sitt journalsystem och när svaren är klara kan de se dem där omedelbart. Det bidrar till att rätt analyser beställs och att svaren överförs korrekt. Den elektroniska överföringen av information inom laboratoriet från analysinstrument till labdatasystemet gör att manuella fel minimeras.

Farmakologiska laboratoriet idag

Läkemedelsanalyser

Läkemedelslaboratoriet har idag verksamhet årets alla dagar. Analyssortimentet är brett och spänner över många terapiområden, som neurologi (antiepileptika med 18 läkemedel), transplantation (immunosuppressiva med 6 läkemedel), psykiatri (antipsykotika, antidepressiva mm. med ca 20 läkemedel), infektion (antibiotika och antimykotika med 22 läkemedel), onkologi (4 läkemedel) samt genotypning med avseende på läkemedelsmetabolism. Under helgtid finns ett antal akutanalyser tillgängliga som är kritiska vid behandling av ineliggande patienter. Läkemedel och läkemedelsmetaboliter kvantifieras främst i helblod, plasma eller serum. Analyserna godkänns tekniskt och koncentrationerna svaras ut tillsammans med en medicinsk bedömning baserad på patientens unika förutsättningar.

Vissa metoder analyseras sällan, som tex koncentration av tiopental, ett anestesimedel där ett fåtal prover per år beställs trots att laboratoriet har ett nationellt upptagningsområde för denna analys. Å andra sidan har immunosuppressiva läkemedel en stor provvolym på mellan 100-200 prover per dag. De medicinska kraven på svarstider varierar. Behandling av infektioner inom intensivvården eller på akutavdelningar kräver snabba provsvar för att kunna bedöma om läkemedel och dos ska förändras. För dessa typer av analyser är laboratoriets mål att ge svar inom två timmar.

Missbruksanalyser

Den traditionella matrisen för analys av droger är urin och av missbrukslaboratoriets prover är ca 3/5 urinprover (2018). Missbrukslaboratoriet har infört andra matriser där provlämningen kan övervakas på ett enklare sätt, tex. saliv. Idag utgör salivprover ca 17% av proverna. Den egna forskningen kring drogtester i utandningsluft är också införd som rutin sedan 2013 och har stor potential genom känslig LC-MS teknik och enkel provtagning.

För att möta behovet av bredare undersökningar har laboratoriet också utvecklat screeningmetoder som i STRIDA-projektet och även multimetoder för att påvisa intag av missbruksläkemedel och växtdroger. Särskilda frågeställningar kan kräva metoder med unik metodik, som t.ex. uppföljning av patienter som behandlas med amfetamin inom beroendevården. Dessa prover analyseras med en kiral metod för att monitorera att patienten inte självmedicinerar med illegalt amfetamin. Amfetamin i läkemedlet består av endast en stereoisomer av amfetaminmolekylen, medan illegalt amfetamin består av en blandning av båda formerna.

Dopinganalyser

Dopinglaboratoriets analysverksamhet styrs av WADA som publicerar en lista på över 600 substanser som är förbjudna att använda vid idrottsutövning. Dessa krav har gjort att Dopinglaboratoriet utvecklat mycket breda multimetoder för urin baserade på HR-MS som kan detektera och identifiera flera hundra substanser i en analys. Doping sker dock inte bara med kroppsfrämmande substanser utan även med hormoner, steroider och som gen- eller bloddoping. För detta behövs även molekylärbiologiska och immunokemiska metoder och specialiserade masspektrometriska instrument. Ett exempel är LC-IRMS (isotope ratio mass spectrometry) som används för att kunna skilja mellan kroppsegna och tillförda steroider, tex testosteron. Tillfört testosteron är tillverkat från vegetabiliska råvaror och skiljer sig från det kroppsegna testosteronet genom mängden av kolisotopen kol-13 (^{13}C). Små avvikelser i den förväntade mängden ^{13}C gör att doping kan upptäckas. Ett viktigt verktyg i arbetet är också det internationella systemet med rapportering av steroidprofiler och blodparametrar för ”*Athlete Biological Passport*”. Idrottaren blir sin egen referens och eventuella oväntade avvikelser över tid kan indikera doping och följas upp med utökad provtagning. Laboratoriet har mer än fördubblat sin verksamhet under 2010-talet. Från att analysera svenska nationella idrottsprover i samarbete med Riksidrottsförbundet tar laboratoriet nu emot prover från över 60 federationer och nationella förbund över hela världen.

Nya analyser

Önskemål om nya analyser kommer ständigt till verksamheten. Utvecklingen sker till stor del med masspektrometri och intentionen är att utveckla multimetoder där många substanser analyseras samtidigt. Metoderna kan därför anpassas för att möta sjukvårdens medicinska behov samtidigt som de kan underlätta laboratoriets arbetsflöden.

Exempel på ett utvecklingsprojekt - DBS för hemprovtagning

Med de högkänsliga instrument som finns tillgängliga idag kan man detektera och kvantifiera läkemedelskoncentrationer från mikroprover, tex en droppe blod som samlas på ett filterpapper (dried blood spot, DBS). Detta öppnar möjligheten för kapillär blodprovtagning som även kan utföras av patienter själva i sina hem.

De senaste åren har Farmakologiska laboratoriet utvecklat metoder för monitorering av koncentrationer av vanliga epilepsiläkemedel där kapillära prover på filterpapper tagits av föräldrar till barn och unga med epilepsi. (15). Dessa familjer har speciellt uttalat att utförande av provtagning i hemmiljö skulle leda till minskad stress, sparad tid och samhällsekonomiska vinster. Transplanterade patienter med livslång läkemedelsbehandling är en annan grupp som skulle kunna ha stor nytta av att kunna ta prover i hemmiljö och där laboratoriet har en pågående studie med kapillär hemprovtagning på filterpapper med videoinstruktion som enkelt kan nås via mobilen.

En filterpappersmetod för fosfatidyletanol (PEth), en alkoholmarkör som beställs alltmer frekvent, har också utvecklats. Möjligheten att använda filterpapper för denna analys skulle innebära en enklare provtagning i miljöer som idag inte har utbildad personal för venprovtagning (16).

På laboratoriet är plasma eller serum alltså ”*golden standard*” för läkemedelsmonitorering. För att underlätta övergången till patienters delaktighet i provtagning och pålitliga TDM resultat från filterpappers matris, har laboratoriet samarbete med forskare på Kungliga Tekniska Högskolan. Där har man arbetat med att ta fram provtagningsmaterial som avskiljer en exakt volym av blod som också kan avskilja plasma från helblod på ett filterpapper (17).

Inom en snar framtid finns förhoppning om att Farmakologiska laboratoriet kan erbjuda säker analys av prover som tagits av patienter hemma och skickats per post. Detta är ett sätt att bibehålla kliniska farmakologiska laboratoriet och TDM som en disciplin i framkant samt att möta patienters och anhörigas behov av lättillgänglig vård.

Slutord

Det utvecklingsarbete som kunnat bedrivas av medarbetare inom kliniskens laboratorieverksamhet har lett fram till en situation där både forskningsresultaten och rutinverksamheten nu är framstående i ett nationellt och internationellt perspektiv.

Referenser

1. Hammar CG, Holmstedt B, Ryhage R. Mass fragmentography. Identification of chlorpromazine and its metabolites in human blood by a new method. *Anal Biochem* 1968;25:532-48.
2. Hammar CG, Alexanderson B, Holmstedt B et al. Gas chromatography-mass spectrometry of nortriptyline in body fluids of man. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:496-505.
3. Henion J, Wachs T, Mordehai A. Recent developments in electrospray mass spectrometry including implementation on an iontrap. *J Pharm Biomed Anal*. 1993;11:1049-61.
4. Johannesen SI. Antiepileptic drugs: Pharmacokinetic and clinical aspects. *Ther Drug Monit* 1981;3:17-37.
5. Svensson JO, Rane A, Säwe J et al. Determination of morphine, morphine-3-glucuronide and (tentatively) morphine-6-glucuronide in plasma and urine using ion-pair high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1982;230:427-32.
6. Beck O, Boreus LO, Lafolie P et al. Chiral analysis of methadone in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1991;570:198-202.
7. Beck O, Seideman P, Wennberg M et al. Trace analysis of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in human plasma and urine by a novel high-performance liquid chromatographic method. *Ther Drug Monit*. 1991;13:528-32.
8. Beck O, Stephanson N, Sandqvist S et al. Detection of drugs of abuse in exhaled breath using a device for rapid collection: comparison with plasma, urine and self-reporting in 47 drug users. *J Breath Res* 2013;7:026006.
9. Al-Saffar Y, Stephanson NN, Beck O. Multicomponent LC-MS/MS screening method for detection of new psychoactive drugs, legal highs, in urine - experience from the Swedish population. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013;930:112-20.
10. Helander A, Bäckberg M, Hultén P et al. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from the Swedish STRIDA project. *Forensic Sci Int* 2014;243:23-9.

11. Pohanka A, Rosenborg S, Lindh JD et al. Experiences from using LC-MS/MS for analysis of immunosuppressive drugs in a TDM service. *Clin Biochem.* 2016;49:1024-31.
12. Thörngren JO, Östervall F, Garle M. A high-throughput multicomponent screening method for diuretics, masking agents, central nervous system (CNS)-stimulants and opiates in human urine by UPLC-MS/MS. *J Mass Spectrom.* 2008;43:980-92.
13. Stephanson NN, Signell P, Helander A et al. Use of LC-HRMS in full scan-XIC mode for multi-analyte urine drug testing - a step towards a 'black-box' solution? *J Mass Spectrom* 2017;52:497-506.
14. Beck O. Can pharmacometabolomics and LC-HRMS develop a new concept for therapeutic drug monitoring? *J Applied Bioanalysis* 2015;1:42-5.
15. Linder C, Wide K, Walander M et al. Comparison between dried blood spot and plasma sampling for therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A step towards home sampling. *Clin Biochem* 2016;50:418-424.
16. Beck O, Kenan Modén N, Seferaj S et al. Study of measurement of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) in dried blood spot (DBS) samples and application of a volumetric DBS device. *Clin Chim Acta* 2018;479:38-42.
17. Lenk G, Sandkvist S, Pohanka A et al. A disposable sampling device to collect volume-measured DBS directly from a fingerprick onto DBS paper. *Bioanalysis.* 2015;7:2085-94.

Kapitel 8.

Individualiserad farmakoterapi med stöd av TDM och farmakogenetik: historik och exempel från psykiatri

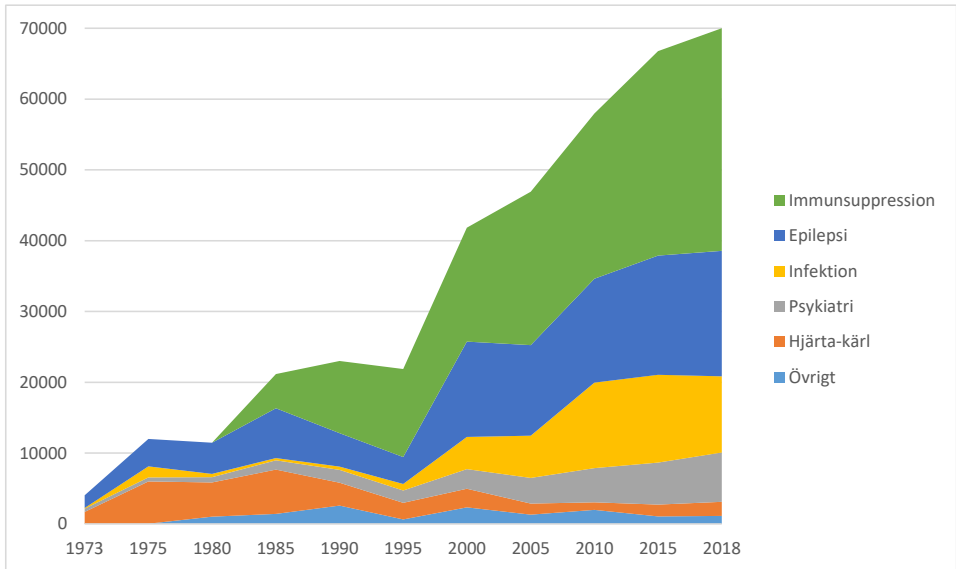
Marja-Liisa Dahl, Jonatan Lindh

Utveckling av TDM-konceptet

Redan i slutet av 1960-talet visade pionjärarbeten av Folke Sjöqvist och medarbetare att det fanns en stor, upp till 30-faldig interindividuell variation i jämviktskoncentrationer av de tricykliska antidepressiva läkemedlen nortriptylin och desipramin (1). Studier av farmakokinetiken av nortriptylin hos mono- och dizygota tvillingpar visade att denna variabilitet hade en stark genetisk komponent eftersom jämviktskoncentrationen i plasma skiljde sig mycket mer mellan dizygota än mellan monozygota tvillingar (2). Fortsatta studier av Marie Åsberg och medarbetare påvisade ett klockformat samband mellan plasmakoncentrationer av nortriptylin och antidepressiv effekt (3). Såväl låga som höga koncentrationer var relaterade till en sämre effekt än koncentrationer i mitten av intervallet. Studierna lade grunden till det rekommenderade terapeutiska intervallet för nortriptylin. Fortsatta studier med andra tricykliska antidepressiva och senare andra psykofarmaka följde och påvisade liknande stor interindividuell variation i uppnådda plasmakoncentrationer per dosenhet. Det fanns således ett behov av att styra behandlingen med stöd av bestämning av plasmakoncentration av moderssubstans, och i vissa fall (t.ex. amitriptylin och imipramin) även halten av aktiva metaboliter (Therapeutic drug monitoring, TDM).

TDM etablerades vid klinisk farmakologi, Huddinge sjukhus redan i början av 70-talet som ett kliniskt verktyg för individualiserad dosering för tricykliska antidepressiva läkemedel med stor interindividuell variation i farmakokinetik, smal terapeutisk bredd, koncentrationsberoende biverkningar och svårigheten att snabbt hitta en adekvat individuell dos p.g.a. långsamt inträdande antidepressiv effekt. TDM-utbudet av psykofarmaka har kontinuerligt utökats och omfattar nu SSRI (5 st) och andra antidepressiva (6 st), antipsykotika (10 st), bensodiazepiner (11 st) och ADHD-läkemedel (2 st). Även om TDM-utbudet är stort inom psykofarmakaområdet representerar dessa läkemedel en relativt liten andel av samtliga koncentrationsmätningar (Figur 1). Koncentrationsmätning av psykofarmaka ingår inte i de kliniska rutinerna på samma sätt som för många andra läkemedel men är av stort värde hos enskilda patienter. Det kan då t.ex. handla om att utreda eventuella läkemedelsinteraktioner eller oväntade behandlingssvar med misstanke om genetiskt avvikande läkemedelsmetabolism, eller frågeställningar kring följsamhet till behandlingen.

Den selektiva användningen av TDM inom psykofarmakaområdet illustreras av en studie baserad på laborierdata i kombination med förskrivningsdata från läkemedelsregistret (4). Man fann där att mindre än 1 per 300 patienter behandlade med ett antidepressivum under samma år blev föremål för koncentrationsmätning av läkemedlet. För antipsykotika var andelen högre, 1 per 25 behandlade, vilket kan återspegla större problem med biverkningar och osäker ordinationsföljsamhet för denna läkemedelsgrupp.



Figur 1: Antal TDM-analyser utförda vid Farmakologiska Laboratoriet, Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, per terapiområde.

Förutom att ge vägledning vid behandling kan ackumulerade TDM-data användas inom medicinsk forskning. Exempelvis har långa serier av läkemedelskoncentrationer insamlade vid rutinmätningar tillsammans med information om samtidig medicinering använts för att kvantifiera betydelsen av olika läkemedelsinteraktioner (5,6). På samma sätt har genotypning av patienter som genomgått TDM för psykofarmaka givit värdefull kvantitativ information om hur specifika genvarianter påverkar eliminationen av läkemedel (7).

Pionjärbeten inom farmakogenetik

Parallellt med utvecklingen av TDM fortsatte kliniska farmakologer att belysa den genetiska regleringen av interindividuell variation i farmakokinetiken av psykofarmaka och andra läkemedel. Ett genombrott kom 1979-1980 med två simultana upptäckter om att vissa individer hade en genetiskt betingad oförmåga att metabolisera läkemedlen debrisoquin och spartein och att den metabola kapaciteten var bimodalt fördelad i befolkningen (8,9). Individerna kunde klassas som antingen långsamma (ca 7% av den västeuropeiska befolkningen) eller snabba metaboliserare, med en stor variation i enzymaktivitet inom den senare gruppen. Man visade snart att nortriptylins och desipramins metabolism var beroende av samma enzym (10), från början kallad debrisoquin- eller sparteinhydroxylas och senare identifierad som cytokrom P450 CYP2D6. Debrisoquin, desipramin och dextrometorfan kom att användas som markörer för CYP2D6-aktiviteten *in vivo* (fenotypning), genom analys av modersubstans och dess huvudmetabolit i urin insamlad under 8 timmar efter en enkel dos av testläkemedlet.

Forskare vid Klinisk farmakologi använde fenotypning för att undersöka CYP2D6-enzymets betydelse för omsättningen av flertalet antidepressiva och antipsykotiska läkemedel (11) och för att karaktärisera variabiliteten i enzymaktivitet i olika befolkningsgrupper. T.ex. beskrev man individer som p.g.a. biverkningar inte tolererade mer än 10–20 mg nortriptylin per dag (normal

dos 100-150 mg) och som sedan kunde identifieras som långsamma metaboliserare (12). Man observerade även individer med extremt högt dosbehov av tricykliska antidepressiva, och visade att de var fenotypiskt extremt snabba metaboliserare av debrisoekin (13). Dessa fynd var möjliga tack vare avdelningens kliniska TDM-verksamhet och nära samarbete med psykiatri, något som fortsätter än idag. Andra tidiga originalfynd var att fenotypen långsam metaboliserare är mindre vanlig hos kineser (ca 1%) jämfört med svenskar (7%), medan enzymaktiviteten hos kinesiska snabba metaboliserare är generellt lägre än hos motsvarande grupp svenskar (14). Fortsatta och fördjupade studier har senare genomförts i andra Sydostasiatiska länder och i Afrika genom de omfattande nätverk och långsiktiga samarbetsprojekt som fr.a. Leif Bertilsson, Lars L Gustafsson och Eleni Aklillu byggt upp.

Den molekylärgenetiska förklaringen till avsaknaden av CYP2D6-enzymaktivitet hos långsamma metaboliserare kunde i början av 1990-talet förklaras av två genvarianter som båda ledde till att inget aktivt enzym uttrycktes i levern. Detta och den snabba utvecklingen av molekylärgenetiska metoder, fr.a. PCR, öppnade för *genotypning* som en metod för att identifiera långsamma respektive snabba metaboliserare utan behov att exponera individerna för ett testläkemedel. Tillsammans med professor Magnus Ingelman-Sundbergs grupp initierades nu studier om sambandet mellan fenotyp och genotyp hos olika etniska befolkningsgrupper vilket ledde till originalupptäckter av flera funktionellt betydelsefulla genvarianter. Den mest uppmärksammade är identifieringen av duplikation/multiduplikation av hela CYP2D6-genen som orsak till extremt hög enzymaktivitet ("ultrasnabb metabolism") (15,16). Fyndet kom från en svensk familjestudie, där barnen i två familjer överraskande nog var extremt snabba metaboliserare trots att modern i båda fallen var en långsam metaboliserare. Fördjupade studier av genen hos dessa familjer påvisade förekomsten av duplicerad eller multiduplicerad CYP2D6-gen, i den ena familjen i så många som 13 kopior (15). Man kunde sedan visa att den i fallrapporten beskrivna patienten med extremt högt dosbehov av tricykliska (13) hade tre funktionella kopior av CYP2D6-genen (17). Frekvensen av individer med CYP2D6 genduplikation/multiduplikation är 1–2% bland svenskar (16), 7-10% hos sydeuropéer (18), och extremt hög, 29%, i Etiopien (19). Andra originalfynd gällde genetiska förklaringar till nedsatt (dock inte total avsaknad av) CYP2D6-aktivitet vilket förklarar den, jämfört med européer, generellt långsammare metabolismen hos asiater och vissa afrikanska populationer (20,21).

Forskargruppen initierade även tidigt studier om ett annat polymorft enzym, CYP2C19 (från början kallad mefenytoinhydroxylas) och påvisade att avsaknad av enzymaktivitet var mycket vanligare (15–25%) hos asiatiska populationer jämfört med svenskar (ca 1%) (14). En genvariant som ger ökad CYP2C19-enzymaktivitet har också identifierats, av betydelse för exempelvis citaloprams och escitaloprams plasmaexponering (22).

Farmakogenetisk analys kompletterar TDM

Till skillnad från nortriptylin och desipramin som huvudsakligen metaboliseras via CYP2D6 har de flesta nyare psykofarmaka en mer komplex metabolism via flera enzym (andra cytokrom P450 enzymer, glukuronyltransferaser mm.). Betydelsen av ett enskilt polymorft enzym blir då kvantitativt mindre för läkemedlets clearance och varierar från läkemedel till läkemedel (11, 23). Även polymorfier i andra enzymer har undersökts men har i de flesta fall inte visat sig ha någon avgörande klinisk betydelse för farmakokinetiken och dosbehovet. Evidensbaserade kunskapsstöd med doseringsråd i relation till CYP2D6- och CYP2C19-genotyp finns numera tillgängliga (t.ex. www.pharmgkb.org). Det bör observeras att genotypning ger en relativt grov indelning av populationen i ett fåtal grupper, där enzymaktiviteten varierar inom respektive genotypgrupp och ofta överlappar mellan grupperna. För läkemedel som huvudsakligen

metaboliseras av ett enskilt polymorft enzym kan riktlinjer för dosering hos extremgrupperna långsamma och ultrasnabba metaboliserare vara motiverade. I övrigt är det prediktiva värdet av prospektiv genotypning för farmakokinetiken och dosbehovet av psykofarmaka hos en enskild patient begränsat. Det återstår att se hur mycket klinisk tillämpning av nya kraftfulla sekvenseringstekniker kan öka träffsäkerheten. Genotypning är dock redan idag ett värdefullt verktyg för att undersöka om genetiska faktorer kan förklara avvikande terapivar (oväntat låga respektive höga plasmakoncentrationer per dosenhet, avsaknad av effekt, biverkningskänslighet). Polyterapi är mer regel än undantag inom psykiatrin, med många farmakokinetiska – och även farmakodynamiska – interaktioner som följd. Rökningens effekt genom induktion av fr.a. enzymet CYP1A2 har påvisats för flera psykofarmaka, med lägre jämviktskoncentrationer per dosenhet hos rökare jämfört med icke-rökare. Styrkan med plasmakoncentrationsbestämning är att den ger en bild av patientens faktiska läkemedelsexponering och speglar även effekten av farmakokinetiska interaktioner, ålder, fölsamhet, andra sjukdomar etc. Genotypning och TDM ger således ofta komplementär information av värde för individualiserad behandling.

Referenser

1. Hammer W, Sjöqvist F. Plasma levels of monomethylated tricyclic antidepressants during treatment with imipramine-like compounds. *Life Sci* 1967;6:1895-903.
2. Alexanderson B, Evans DA, Sjöqvist F. Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J* 1969;4:764-8.
3. Asberg M, Cronholm B, Sjöqvist F et al. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971;3:331-4.
4. Wallerstedt SM, Lindh JD. Prevalence of therapeutic drug monitoring for antidepressants and antipsychotics in Stockholm, Sweden: A longitudinal analysis. *Ther Drug Monit* 2015;37:461-5.
5. Andersson ML, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Possible drug-drug interaction between quetiapine and lamotrigine – evidence from a Swedish TDM database. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:153-6.
6. Pihlgård M, Eliasson E. Significant reduction of sertraline plasma levels by carbamazepine and phenytoin. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:915-6.
7. Haslemo T, Eliasson E, Jukic MM et al. Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6*41 versus CYP2D6*9 or CYP2D6*10: a study on therapeutic drug monitoring data from 1003 genotyped Scandinavian patients. *Br J Clin Pharmacol* 2018;85:194-201.
8. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B et al. Defective N-oxidation of sparteine in man: A new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:183-7.
9. Evans DA, Mahgoub A, Sloan TP et al. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet* 1980;17:102-5.
10. Bertilsson L, Eichelbaum M, Mellström B et al. Nortriptyline and antipyrine clearance in relation to debrisoquine hydroxylation in man. *Life Sci* 1980;27:1673-7.
11. Dahl M-L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002;41:453-70.
12. Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F et al. Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet* 1981;1:560-1.
13. Bertilsson L, Aberg-Wistedt A, Gustafsson LL et al. Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine: a case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit* 1985;7:478-80.

14. Bertilsson L, Lou YQ, Du YL et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:388-97.
15. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L et al. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 2D-locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993;90:11825-9.
16. Dahl M-L, Johansson I, Bertilsson L et al. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:516-20.
17. Bertilsson L, Dahl M-L, Sjöqvist F et al. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *The Lancet* 1993;341:63
18. Bernal ML, Sinues B, Johansson I et al. Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Pharmacogenetics* 1999;9:657-60.
19. Aklillu E, Persson I, Bertilsson L et al. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:441-6.
20. Johansson I, Yue QY, Dahl M-L et al. Genetic analysis of the interethnic difference between Chinese and Caucasians in the polymorphic metabolism of debrisoquine and codeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:553-6.
21. Masimirembwa C, Persson I, Bertilsson L et al. A novel mutant variant of the CYP2D6 gene (CYP2D6*17) common in a black African population: association with diminished debrisoquine hydroxylase activity. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:713-9.
22. Sim SC, Risinger C, Dahl ML et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103-13.
23. Kirchheiner J, Brösen K, Dahl M-L et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: A first step towards subpopulation specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:173-92.

Kapitel 9.

Individualiserad epilepsibehandling

Torbjörn Tomson

Inledning

Epilepsi betraktas som den vanligaste allvarliga neurologiska sjukdomen. Med en prevalens på 0,6-0,7% beräknas minst 60 miljoner personer globalt och drygt 60 000 i Sverige ha epilepsi. Man har uppskattat att 2-4% av befolkningen någon gång under livet kommer att uppfylla kriterierna för att ha epilepsi. Epilepsi kan ha allvarliga konsekvenser såväl för den enskilde patienten som för samhället. Personer med epilepsi har t.ex. en förhöjd mortalitet, två till tre gånger högre än förväntat. Detta är delvis till följd av sjukdomar och skador som orsakar epilepsin men är delvis direkt eller indirekt orsakat av patientens anfall (1), som också kan leda till andra kroppsskador (2). Okontrollerade anfall medför också betydande sociala begränsningar till exempel när det gäller rätt att framföra motorfordon. I stora delar av världen är sjukdomen fortfarande förenad med allvarligt stigma. I de analyser av olika sjukdomsgrupper som genomfördes inom ramen för projektet Global Burden of Disease har sjukdomsbördan för samhället av svår epilepsi rankats som nummer fyra av totalt 220 inkluderade sjukdomsgrupper (3).

Läkemedelsbehandling har länge varit grunden för aktiv epilepsibehandling. Första kända effektiva behandlingen, brom, introducerades redan 1857. Fenobarbital, introducerat som epilepsibehandling 1912, används fortfarande och framför allt i fattigare länder där det är det enda ekonomiskt överkomliga läkemedlet. Nästa genombrott kom 1938 med fenytoin, som länge var ett dominerande antiepileptikum och som fortfarande används ofta särskilt i USA. Under de senaste 25 åren har ett stort antal nya antiepileptika godkänts. Detta har ökat valmöjligheterna men inte på något radikalt sätt ändrat på prognosen vid epilepsi eller principerna för behandling. Läkemedelsbehandlingen är symtomatisk, syftande till att minska risken för ytterligare anfall medan behandlingen pågår men behandlingen tycks inte påverka det underliggande sjukdomsförloppet.

Individualiserad epilepsibehandling

Behovet av individualiserad läkemedelsbehandling är särskilt tydligt vid epilepsi. Det gäller redan beslutet om huruvida behandling är motiverad eller om man bör avvakta. Om behandling ska inledas måste läkemedel väljas utifrån patientens typ av epilepsi, ålder, kön och eventuell samsjuklighet. Nästa steg är att välja individuellt anpassad dos. Så sent som på 1960- och 1970-talen var det snarare regel att antiepileptika förskrevs i standarddoser, samma för alla. Fenobarbital förskrevs i dosen 100 mg per dygn, fenytoin 300 mg/dygn. En fast kombination av fenobarbital 100 mg och fenytoin 300 mg var inte heller ovanlig.

Varför epilepsi blev en viktig applikation för läkemedelsanalys

När det blev möjligt att analysera serumkoncentrationer av antiepileptika på 1960-talet (4) tydliggjordes den stora variabiliteten i farmakokinetik för fenobarbital och fenytoin och så småningom också fenytoins mätnadskinetik. Behovet av en individualiserad dosering blev uppenbart och läkemedelsanalys för terapistyrning blev snabbt etablerad rutin vid epilepsibehandling, som kom att bli ett av de viktigaste applikationsområdena för therapeutic drug monitoring (TDM). Det finns flera skäl till att TDM fick ett snabbt genomslag i behandling av epilepsi kopplat såväl till epilepsibehandlingens karaktär som till den då tillgängliga

terapiarsenalen. Epilepsi kännetecknas av epileptiska anfall som uppträder oförutsägbart med oregelbundna intervall och behandlingen är profylaktisk syftande till att förebygga anfall. Att styra behandlingen utifrån det kliniska svaret skulle innebära att, förutom att noggrant observera eventuella överdoseringssymtom, invänta anfall som tecken på underbehandling och därmed indikation på behov av dosjustering. Denna strategi är inte särskilt attraktiv då även ett enskilda anfall i vissa situationer kan ha drastiska konsekvenser för patienten. En ytterligare försvårande omständighet är att vissa typer av anfall kan förväxlas med biverkningar. Detta gör att det är svårt, och förenat med risker, att optimera den individuella dosen enbart utifrån det kliniska svaret. Dessutom saknas biomarkörer för effekt vid epilepsibehandling. EEG kan endast undantagsvis vara vägledande. Slutligen är epilepsibehandling långvarig, oftast många år ibland livslång. Detta ställer krav på dosoptimering för att undvika överbehandling med risk för långtidsbiverkningar.

När TDM etablerades fanns det också särskilda skäl till genomslaget relaterade till existerande anti-epileptika. Terapiarsenalen var mycket begränsad, huvudsakligen till fenobarbital och fenytoin, vilket gjorde det nödvändigt att underlätta en optimal användning av de få läkemedel som stod till buds. Den kanske enskilt viktigaste orsaken var dock fenytoins mättnadskinetik med därav följande svårigheter att förutsäga t.ex. effekt av dosändringar.

Svårigheterna att individualisera doseringen vid epilepsibehandling, utan hjälp av biomarkörer, jämfört med behandling med warfarin, illustreras tydligt i en amerikansk studie från 1981 (5). Av 200 patienter som behandlades med fenytoin fick 180 av dessa 300 mg/dygn som standarddos. Därmed var spridning i dos av warfarin mer än 10-faldig genom att dosen kunde anpassas med hjälp av INR-bestämning. När koncentrationen av fenytoin bestämdes varierade den från 0 till 200 µmol/L.

Introduktion av terapistyrning vid epilepsi, pionjärsatser i Stockholm

Klinisk farmakologi vid Huddinge sjukhus var tidigt ute med att erbjuda koncentrationsbestämning av fenytoin och i samverkan med Neurologiska kliniken på Karolinska sjukhuset genomfördes viktiga pionjärarbeten. 1969 publicerades de första erfarenheterna av bestämning av fenytoin hos patienter med epilepsi (6). De positiva erfarenheterna föranledde poliklinikchefen på Neurologiska kliniken att skriva till sjukhusledningen för att understryka värdet av metoden (Figur 1). Lars Lund publicerade 1974 en första prospektiv studie av anfallskontroll hos personer med epilepsi där serumkoncentrationen av fenytoin gradvis höjdes under loppet av tre år (7). På detta sätt utreddes sambandet mellan serumkoncentration och effekt och grunden för ett riktområde etablerades. Även om dessa patienter var starkt selekterade står sig denna studie fortfarande som en av de bästa när det gäller koncentrations-effektsamband vid epilepsibehandling.

Riktområden: Etablering, missförstånd och kritik

Efter detta följde en fas där riktområden, eller terapeutiska områden, för förment optimal effekt etablerades för en rad olika anti-epileptika i takt med att sådana kom ut på marknaden. En vanlig behandlingsprincip blev att anpassa patientens dos så att man uppnådde en serumkoncentration inom ”rekommenderat område.” Värdet av detta har ifrågasatts (8), och denna strategi har varit förenad med problem delvis baserat på missförstånd och feltolkning av riktområdena. I den mån dessa har baserats på välgjorda studier har studierna företrädesvis inkluderat patienter med svårare epilepsi. En stor andel patienter med nydebuterad ofta lättbehandlad epilepsi uppnår anfallsfrihet på nivåer under riktområdet. Det har t.o.m. diskuterats om det är rimligt att ange någon nedre gräns. Vissa remitterter har missförstått konceptet och antagit att behandlings-effekten är optimal så fort patientens läkemedelskoncentration ligger någonstans inom

riktnområdets gränser, och att ytterligare dosjusteringar därmed är meningslösa. Denna feltolkning kan ha bidragit till att de få randomiserade studier som finns som jämfört behandlingsutfall mellan epilepsibehandling med respektive utan stöd av TDM, inte påvisat någon skillnad (9, 10). I dessa har patienter i gruppen med TDM styrts in i riktnområden för läkemedelskoncentrationer.

Vid marknadsföring av nyare antiepileptika kom TDM ofta att beskrivas som en belastning. Sålunda framhölls som en fördel för t.ex. lamotrigin att något terapeutiskt område inte fastställdes, att värdet av koncentrationsbestämningar inte var etablerat, och att doseringen av lamotrigin skulle styras av det kliniska svaret. Lärdomarna från 1960- och 1970-talen undanträngdes av okunskap och marknadsföringsskäl. I själva verket är den farmakokinetiska variabiliteten, grunden för behovet av TDM, lika stor för många av de nyare antiepileptika som för de äldre (11). Denna aktiva kampanj mot TDM bidrog sannolikt till att det tog närmare tio år innan den viktiga och mycket vanliga interaktionen mellan p-piller och lamotrigin identifierades (12). Det har i själva verket visat sig att lamotrigin är ett antiepileptikum där TDM är av särskilt värde. Lamotrigin har p.g.a. sin gynnsamma profil avseende teratogena risker blivit det mest använda läkemedlet till kvinnor i fertil ålder med epilepsi. Det har emellertid visat sig att, utöver att p-piller sänker lamotriginnivåer med cirka 50%, har graviditet en mycket uttalad och svårförutsägbar effekt på serumkoncentrationer av lamotrigin, som kan sjunka med mer än 70% (13). Detta har kopplats till en ökad risk för anfallsgenombrott varför månatlig monitorering av lamotrigin har blivit standard under graviditet. Dosen anpassas för att upprätthålla den serumkoncentration som var den enskilda kvinnans optimala nivå före graviditet.

Modern tillämpning av läkemedelsanalys vid epilepsibehandling

Lamotrigin och hanteringen av dess interaktion med p-piller eller de farmakokinetiska förändringarna under graviditet, är utmärkta exempel på hur TDM kan användas på ett ändamålsenligt sätt. Man utgår från att den optimala koncentrationen av lamotrigin (eller något annat antiepileptikum) är individuell. I stället för att förlita sig på generella, ofta dåligt dokumenterade riktnområden, fastställer man den enskilda patientens optimala serumkoncentration genom provtagning när patienten är i gott behandlingsskick (t.ex. innan man börjar med p-piller, eller före graviditet). Denna koncentrationsnivå används sedan som referens för provtagning i samband med sviktande behandlingsresultat, eller vid förväntade intraindividella förändringar i farmakokinetik (t.ex. läkemedelsinteraktioner, graviditet, ändrad njur- eller leverfunktion) eller vid misstänkt bristfällig ordinationsföljsamhet. Denna tillämpning är numera standard vid epilepsibehandling och innebär att nyttan av TDM inte är beroende av existensen av ett generellt riktnområde (14).

Slutsatser och framtid

Pionjärarbetena på 1960-talet tjänade till att påvisa behovet av att individualisera dosering av antiepileptika och TDM har sedan dess varit ett viktigt hjälpmedel i ambitionen att finna optimal dos för varje patient. Sättet att använda TDM har utvecklats under de mer än 50 år som metoden stått till buds. Det gäller såväl de analytiska metoderna som tillgänglighet, tolkning av resultat och provtagningsteknik. Även om serumkoncentration baserad på konventionellt taget venöst blod fortfarande är standard, har andra provtagningsmetoder prövats. Under senare år har t.ex. så kallade dried blood spots (DBS) prövats. Fördelen är att patient eller vårdnadshavare själv kan ta blodprov, som därmed kan tas mer frekvent och i hemmiljö, för senare analys (15). Genotypning för t.ex. UGT polymorfismer av relevans för lamotrigins metabolism har diskuterats. Men även om sådana resultat i viss mån kan tänkas prediktera individuella skillnader i clearance är det svårt att se att de i någon större utsträckning skulle komma att ersätta den i praktiken mycket enkla metoden att mäta serumkoncentrationer.



KAROLINSKA SJUKHUSET

Tjänstställe

Handläggare

Datum

14/3 1969

Vår beteckning

Vår ifn anka

Eri datum

Er referens

bil. 2.

Till Sjukhusdirektionen
Karolinska sjukhuset

Basmedlet vid epilepsibehandling är difenylhydantoin. Jag har det senaste året haft huvudansvaret för neurologiska poliklinikens epilepsipatienter. Under denna tid har jag genom tillmötesgående från docent Folke Sjökvist fått koncentrationen av difenylhydantoin i serum bestämd på en del av de patienter som svarat dåligt på antiepileptisk behandling.

Det gångna årets erfarenheter har övertygat mig om att man med hjälp av serumbestämmingar av antiepileptika dels kan förbättra behandlingsresultaten och dels kan minska behandlingskostnaderna genom att minska behovet av sluten vård och av mer kostnadskrävande undersökningar.

Neurologiska kliniken
Rögnättningsfullt

Lennart Grimby
Lennart Grimby

Biträdande överläkare

Figur 1: Brev från Neurologiska kliniken till sjukhusledningen Karolinska sjukhuset

Referenser

1. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S et al. The incidence of SUDEP: a nationwide population-based cohort study. *Neurology* 2017;89:170-7.
2. Mahler B, Carlsson S, Andersson T et al. Risk for injuries and accidents in epilepsy: A prospective population-based cohort study. *Neurology* 2018;90:e779-e789.
3. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2129-43.
4. Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (Dilantin) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960;1: 373-84.
5. Koch-Weser J. Serum drug concentrations in clinical perspective. *Ther Drug Monit* 1981;3:3-16.
6. Borgå O, Lund L, Sjöqvist F. Bestämning av difenylhydantoin (DFH) i plasma hos patienter med epilepsi. *Läkartidningen* 1969; 66: 89-98.
7. Lund L. Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. A prospective three year study in ambulant patients with generalized epileptic seizures. *Arch Neurol* 1974;31:289-94.
8. Chadwick DW. Overuse of monitoring of blood concentrations of antiepileptic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:723-4.
9. Fröscher W, Eichelbaum M, Gugler R et al. A prospective randomized trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant levels in epilepsy. *J Neurol* 1981;1224:193-201.
10. Januzzi G, Cian P, Fattore C et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM study group. *Epilepsia* 2000;41:222-30.
11. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery: pharmacokinetic variability. *Adv Drug Delivery Rev* 2012; 64: 896-910.
12. Sabers A, Öhman I, Christensen J et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-1.
13. Tomson, T, Johannessen Landmark C, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54:405-14.
14. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs: best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239-76.
15. Shah NM, Hawwa AF, Millership JS et al. A simple bioanalytical method for the quantification of antiepileptic drugs in dried blood spots. *J Chromatogr & Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; 923-924: 65-73.

Kapitel 10.

TDM inom onkologisk sjukvård

Curt Peterson, Alan Fotoohi

År 2016 registrerades i Sverige 33500 nya cancerfall bland män och 30500 bland kvinnor och incidensen ökar hos båda könen främst pga den åldrande befolkningen. De vanligaste cancerformerna är prostatacancer bland män och bröstcancer bland kvinnor med en incidens av ca 11000 respektive 10000 per år. Cancer är den näst vanligaste dödsorsaken efter hjärt-kärlsjukdomar och drygt 24000 personer avled i cancer år 2016 men mortaliteten är i sjunkande som en följd av tidigare diagnos och bättre behandlingar. Lungcancer är den cancerform som skördar flest dödsoffer med ca 4000 per år.

Kemoterapi mot cancer introducerades under 1940- och 50-talen som en biprodukt från forskningen kring stridsgaser under tiden mellan första och andra världskriget. En mängd alkylarer, antimetaboliter, antracykliner och platinaföreningar introducerades och vissa framgångar noterades genom behandling med kombinationer av 2-3 medel med olika verkningsmekanismer. Behandlingsmöjligheterna begränsades av svåra biverkningar som en följd av medlens effekter på växande normala celler i bl a benmärg och slemhinnor. Ett annat problem var utvecklingen av resistens. I många fall kunde kombinationskemoterapi initialt leda till påtaglig tumörregress men efter en tid började tumören växa igen trots pågående behandling.

Mot bakgrund av de enorma forskningsinsatser som gjordes inom akademi och industri för att utveckla bättre cancerbehandling var framstegen länge mediokra. En viktig orsak var att de djurexperimentella screeningmodeller som användes, t ex L1210 celler på möss, inte alls var representativa för humana tumörer med stor heterogenitet. De enorma forskningsinsatserna ökade emellertid förståelsen för de molekylära mekanismerna som styr cellers tillväxt, differentiering och död. Ett tidigt exempel var introduktionen av imatinib för behandling av kronisk myeloisk leukemi. Vid den sjukdomen kunde man identifiera en genförändring som driver sjukdomsprocessen och denna kan blockeras med imatinib, vilket har revolutionerat behandlingen av sjukdomen (1).

Den snabba utvecklingen av molekylärbiologiska analysmetoder har sedan gjort det möjligt att karakterisera tumörer och i vissa fall introducera läkemedel vid specifika mutationer, som driver cellproliferationen. Det är numera klinisk rutin att vid bröstcancer undersöka förekomsten av amplifiering av HER2-receptorn som prediktion inför behandling med den blockerande antikroppen trastuzumab.

Betydligt mindre intresse har ägnats åt att karakterisera farmakokinetiska skillnader mellan patienterna för att optimera doseringen. Fram till nyligen har kemoterapin mot cancer givits som intravenösa infusioner eller injektioner av två till fyra medel med olika verkningsmekanismer ofta var tredje vecka för att ge benmärgen tid för återhämtning mellan behandlingsskurerna. Detta har gjort det svårt att undersöka och tolka farmakokinetiska data för de olika medlen i klinisk rutin. Om en patient har högre koncentrationer jämfört med en annan, beror det då på att elimineringen är långsammare eller att vävnadspenetrationen är sämre? I realiteten har behandlingarna varit standardiserade efter kroppsstorleken och doserna reducerats vid svåra biverkningar som ofta uppträder kort tid efter given behandling. Effekten på tumören kan däremot inte bedömas förrän efter flera månader och man kan då inte avgöra de olika medlens

bidrag till effekterna. Dosering efter kroppsstorlek lever kvar trots att man numera vet att de interindividuella variationerna i metabolisk kapacitet och eliminering är mycket större än i kroppsstorlek och att metabolisk kapacitet korrelerar dåligt till kroppsstorlek.

På senare år har många lågmolekylära proteinkinashämmare introducerats som påverkar olika processer i signalöverföringen från cellytan till kärnan. Dessa ges peroralt dagligen under lång tid varför steady-state förhållanden uppnås vilket underlättar kartläggningen av interindividuella farmakokinetiska variationer mellan patienterna med möjligheter till dosanpassning. Medlen ges dessutom ofta som singelbehandling. Dessa möjligheter har hittills tagits tillvara i liten utsträckning.

En annan trend inom kemoterapi är introduktionen av immunologiska behandlingar. Man har länge försökt stärka kroppens immunförsvar som en behandlingsmetod men med måttlig framgång. Det nya är att man identifierat tumörcellers försvarsmekanismer mot immunologiskt angrepp och de nya medlen t ex nivolumab och pembrolizumab angriper tumörcellernas försvarsmekanismer. Det mest uppmuntrande med dessa medel är inte någon hög svarsfrekvens men att man kan få långvarig tumörregress vid tex lungcancer hos en del av patienterna. Den stora skillnaden mellan patienter som svarar respektive inte svarar på behandlingen borde göra det möjligt att identifiera behandlingsprediktiva faktorer. Detta har emellertid inte hittills varit framgångsrikt.

TDM inom kemoterapi

Behandlingen av barnleukemi var ett av de första stora framstegen inom onkologin. Initialt får barnen en tuff induktionsbehandling för att eliminera så många tumörceller som möjligt. Där ingår bl a högdosbehandling med metotrexat. Enligt det gemensamma nordiska behandlingsprotokollet ges 5 -8 gram/m², beroende på patientens riskgrupp, i ett antal kurer med några veckors mellanrum. Dessa höga doser är möjliga eftersom det finns en antidot, leukovorin, som kan ges under efterförloppet. Finessen med den höga dosen följt av antidotbehandling är att metotrexat kan penetrera in i CNS och döda tumörceller och de höga koncentrationerna kan även övervinna måttlig resistens. Alltsedan introduktionen av högdosmetotrexat är det klinisk rutin att mäta läkemedelskoncentrationer i blodet under ett par dygn efter behandlingen. Dosen och durationen av leukovorinbehandling anpassas sedan efter metotrexatkoncentrationen. Efter framgångsrik induktionsbehandling följer sedan en flerårig peroral underhållsbehandling med dagliga perorala doser av merkaptopurin och veckodoser av metotrexat. Inför insättning av merkaptopurin geno- och/eller fenotypas barnen för tiopurinmetyltransferas (TPMT) som styr metabolismen mot mer aktiva fosforylerade och mindre aktiva metylerade metaboliter (2). Cirka 10-15% av skandinavisk befolkning har en defekt metylering och riskerar svåra biverkningar vid en standarddos. Merkaptopurin eller det närbesläktade azatioprin används även vid de betydligt vanligare inflammatoriska tarmsjukdomarna Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Där är det också numera klinisk rutin att anpassa startdoserna efter TPMT-aktiviteten. På många håll mäts också koncentrationen av fosforylerade och metylerade metaboliter under behandlingens gång för dosanpassning.

5-Fluorouracil

För samma 5-FU-doser uppvisar läkemedelskoncentrationerna i plasma en stor variabilitet mellan patienter (3). Behandlingssvar och patientöverlevnad är korrelerade med 5-FU plasma-koncentrationer men inte till dosen (4). Många studier har visat att TDM-baserad dosjustering av 5-FU, särskilt vid klassiska långtidsinfusioner minskar risken för toxicitet (5–10). En studie på patienter med metastaserande kolorektal cancer behandlad med 5-FU visade att TDM (n=104) jämfört med konventionell dosering (n=104) fördubblade objektiv responsfrekvens (ORR, 34%

vs 18%), och var associerad med sex månader längre total överlevnad (22 månader vs 16 månader, $p=0,8$) mildare toxicitet och färre fall av grad 3/4 toxicitet. (Grad 3/4 diarré inträffade hos 4% i TDM-armen och hos 18% vid konventionell dosering) (6).

Dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) är det hastighetsbegränsande enzymet i pyrimidin- och 5-FU katabolismen och ansvarar för nedbrytning av > 80% av administrerad 5-FU. DPD-nivåer visar hög inter- och intraindividuell variation, och denna variation har sannolikt inflytande på behandlingssvar till 5-FU hos patienter med avseende på toxicitet, resistens och effekt. Patienter med DPD-brist kan drabbas av svåra och även fatala 5-FU toxiciteter, såsom myelosuppression, mukositis, neurotoxicitet, handfotssyndrom och diarré. Den mest väl studerade enkelnukleotid-polymorfismen av DPYD, genen som kodar DPD, är DPYD * 2A. Polymorfismen har en frekvens av <0,005 i flera olika populationer (11) till 2,5% hos den svenska befolkningen (12). Tyvärr är sensitiviteten av genotypning för prediktion av toxicitet med 5-FU låg och bara 23–38 procent av 5-FU-toxiciteter kan förklaras genom att analysera flera DPYD-varianter (11).

Ett annat TDM-verktyg för 5-FU är DPD-aktivitet. Olika metoder har prövats och använts för uppskattning av DPD-aktiviteten, bland annat perifera mononukleära cellers förmåga att bryta ner 5-FU. Då ges en låg testdos till patienten med bestämning av endogen uracil och dihydrouracil. Den sist nämnda substansen är förmodligen mest populär att mäta.

I Frankrike har man tillämpat DPD-analys i flera år och samlat erfarenhet och rekommenderar rutinkontroll. Detta har lett till framgångsrik undvikande av svår toxicitet (personlig kontakt med Dr Joseph Ciccolini, Aix Marseille Univ). DPD-frågan har därför blivit het och t.om. en politisk fråga i landet. Patientföreningar lobbar parlamentsledamöter för att tvinga regeringen att göra DPD-test obligatorisk. GPCO-Unicancer-gruppen (Le Groupe de pharmacologie clinique oncologique; Onkologisk klinisk farmakologi gruppen) tillsammans med det franska nationella nätverket för farmakogenetik har precis utfärdat sina senaste riktlinjer. Dessa inkluderar att samtliga patienter som kommer att behandlas med 5-FU rekommenderas genotypning och fenotypning i form av screening för fyra allelvarianter på DPYD-genen, plus plasma-koncentrationsbestämning av uracil och/eller övervakning av dihydrouracil/uracil ratio vid en startdos av 5-FU (11).

Imatinib

Analys av dalvärden av imatinib-koncentrationer hos 73 patienter visade en stor interindividuell variation i dos-koncentrationssambandet (13). Flera studier har visat att jämviktsnivåer över 1000 ng/ml av imatinib är positivt korrelerade med behandlingssvar i form av MMR (Major Molecular Response) och CCyR (Complete Cytogenetic Response) hos patienter med kronisk myeloisk leukemi. MMR och CCyR är väletablerade surrogatmått för effekt vid behandling av hematologiska maligniteter. En randomiserad studie utvärderade optimering av imatinibdoser baserad på övervakning av dalkoncentrationer hos 133 patienter med kronisk myeloisk leukemi i kronisk fas. Studien visade tydligt att TDM ökade andel patienter som nådde MMR signifikant utan att öka förekomsten av biverkningarna (14).

Vid GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor) förknippas koncentrationer av imatinib över 1100 ng/ml med bättre behandlingsresultat (14). Förhållandet mellan imatinib-plasmaexponering och kliniskt utfall undersöktes genom att gruppera 73 patienter i kvartiler baserad på imatinib dalkoncentration. Median TTP (Time To Progression, tiden från diagnos eller början av behandlingen tills sjukdomen börjar bli värre eller sprider sig till andra delar av kroppen) var 11,3 månader för patienter i den lägsta kvartilen (Q1, <1110 ng/ml) jämfört med mer än 30 månader för Q2 till Q4 ($P = 0,003$).

En annan viktig indikation för TDM av imatinib är samtidig behandling med läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4, ett enzym som har en huvudroll i metabolism av imatinib. Rifampicin (en CYP3A4 inducerare) minskade exponering för imatinib med 74% och ketokonazol (en CYP3A4 hämmare) vid en dos av 400 mg ökade AUC_n för imatinib (200 mg engångsdos) med 40%.

Dålig följsamhet är ett stort problem vid självadministrering av orala läkemedel under långa tider. Imatinib-behandling är inget undantag. Tre års uppföljning av 91 patienter med kronisk myeloisk leukemi som behandlades med imatinib visade bristande följsamhet, alltså under 80% (15). Hos dessa patienter kan dålig följsamhet vara en dominerande orsak till otillräckligt molekylärt svar (16). Så en annan indikation för kontroll av imatinib-koncentration är osäker följsamhet.

Framtiden

Utvecklingen mot skräddarsydd behandling är framträdande inom onkologin med en svår balansgång mellan att få god terapeutisk effekt och undvika svåra biverkningar. Hittills har intresset varit fokuserat kring tumörens egenskaper och ett antal läkemedel har introducerats riktade mot proliferationsdrivande mutationer i tumörcellerna. I många fall finns också prediktiva tester för dessa läkemedel. I framtiden bör ett ökat intresse riktas mot interindividuella skillnader i farmakokinetiken. Detta gäller särskilt nya perorala medel som ges som singelbehandling. Nya medel godkänns numera ofta på basen av fas II-prövningar omfattande något hundratals patienter. Biotillgängligheten är i många fall inte alls studerad och i ännu mindre grad interindividuella skillnader. Myndigheterna bör i framtiden ställa krav på uppföljande studier för att bättre kartlägga de nya medlens farmakokinetik. Detta gäller särskilt perorala medel där skillnader i biotillgänglighet kan spela stor roll för effekterna. För att i sjukvårdsrutin kunna tillämpa individualiserad dosering krävs tillgång till analysmetoder och specialiserade laboratorier för att utföra dessa analyser.

Referenser

1. Druker BJ, Talpaz M, Resta DI et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–7.
2. Weinshilboum RM, Saldek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32:651–62.
3. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guerin Meyer V et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: a potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *JCO* 1999;17:1105.
4. Santini J, Milano G, Thyss A et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustments leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1989; 59:287-9.
5. Milano G, Etienne MC, Renée N et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol* 1994; 12:1291-5.
6. Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Onco* 2008; 26: 2099-105.
7. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, et al. A community-based multicenter trial of pharmacokinetically guided 5-fluorouracil dosing for personalized colorectal cancer therapy. *The Oncologist* 2014; 19:959-65.

- 8 Saif MW, Choma A, Salamone SJ, et al. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Nat Cancer Inst* 2009; 101:1543-52.
- 9 Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, et al. Prospective, multicenter study of 5-fluorouracil therapeutic drug monitoring in metastatic colorectal cancer treated in routine clinical practice. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:381-8.
- 10 Yang R, Zhang Y, Zhou H, et al. Individual 5-Fluorouracil dose adjustment via pharmacokinetic monitoring versus conventional body-area-surface method: a meta-analysis. *Ther Drug Monit* 2016; 38:79-86.
- 11 Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:210-6.
- 12 Ofverholm, A, Arklblad, E, Skrtic, S, et al. Two cases of 5-fluorouracil toxicity linked with gene variants in the DPYD gene. *Clin Biochem* 2010; 43:331-4.
- 13 Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3141-7.
- 14 Johnson-Ansah H, Huguet F, Legros L, et al. Personalized daily doses of imatinib by therapeutic drug monitoring increase the rates of molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia. Final results of the randomized OPTIM imatinib study. Abstract presented at the 57th Annual Meeting & Exposition of the American Society of Hematology. Tillgänglig vid <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper81670.html>. Anropad 190331
- 15 Santoleri F, Sorice P, Lasala R, et al. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. *PloS One* 2013;8:e56813.
- 16 Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28:2381-8.

Kapitel 11.

Infektionsläkemedel och TDM

Erik Eliasson, Jaran Eriksen

Bakgrund

Allvarliga infektioner är vanliga inom den högspecialiserade vården och har hög mortalitet. Det råder osäkerhet kring optimal dosregim för de svårast sjuka. Det finns ökade krav på individanpassad behandling baserad på farmakokinetisk och farmakodynamisk information (1). Antibiotika bör doseras i relation till antimikrobiell verkningsmekanism, känslighet hos aktuell patogen och utifrån patientens individuella farmakokinetik och preparatets biverkningsprofil.

Intensivvårdspatienter uppvisar stor inter- och intraindividuell variation i hemodynamik, vätskebalans och njurfunktion. Detta påverkar fundamentala farmakokinetiska parametrar som distributionsvolym och clearance och styr om patienten uppnår antibakteriella koncentrationer. Det finns därför många skäl att specialister inom infektionsmedicin i ökande grad efterfrågar laborativt stöd för sina terapival inklusive TDM (therapeutic drug monitoring) av olika infektionsläkemedel.

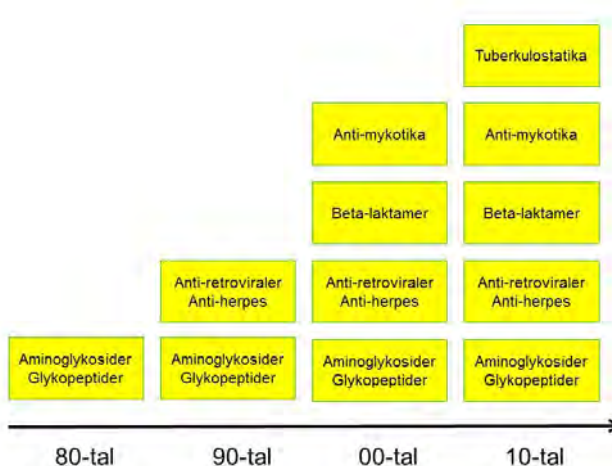
Vi redogör översiktligt för kunskapsläget och trender avseende värdet av TDM för olika preparatgrupper. Här ingår infektionsläkemedel som även används polikliniskt och/eller sådana med långa behandlingstider som tuberkulosläkemedel och antimykotika, liksom antivirala preparat mot herpesvirus, HIV och hepatit C. Tabell 1 listar det aktuella sortimentet av TDM-analyser av infektionsläkemedel på Farmakologiska laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset. Figur 1 beskriver översiktligt sortimentutvecklingen över de senaste decennierna.

Tabellen listar olika läkemedel utifrån huvudsaklig preparatgrupp eller användningsområde för aktuellt analysortiment på Farmakologiska laboratoriet (dec 2018) och planerad utveckling 2019 (inom parentes). LC-MS/MS-baserade bioanalyser dominerar. Asterisk (*) anger där istället immunokvantifiering förekommer.

Tabell 1. TDM av infektionsläkemedel på Farmakologiska laboratoriet; kliniskt sortiment.

Aminoglykosider	Betalaktamer	Antimykotika	Tuberkulostatika
Amikacin*	Cefotaxim	Flucytosin	Etambutol
Gentamicin*	Ceftazidim	Flukonazol	Isoniazid
Tobramycin*	Flukloxacillin	<i>(Isavukonazol)</i>	Pyrazinamid
	Kloxacillin	Itrakonazol	Rifabutin
Glyko-/lipopeptider	Meropenem	Posakonazol	Rifampicin
<i>(Daptomycin)</i>	Piperacillin	Vorikonazol	
Teikoplanin*			Övriga antibiotika
Vankomycin*	HIV-läkemedel	Övr. virusläkemedel	Ciprofloxacin
	Atazanavir	Aciklovir	<i>(Levofloxacin)</i>
	Darunavir	Ganciklovir	Linezolid
	<i>(Dolutegravir)</i>	Oseltamivir	Sulfametoxazol
	Efavirenz	Ribavirin	Trimetoprim
	Lopinavir		

Figuren avspeglar viktiga utvecklingssteg under de senaste årtiondena för kliniskt efterfrågade TDM-analyser för infektionsläkemedel. Grunden för kvantifiering av aminoglykosider och glykopeptider (ffa vankomycin) i serum vid många laboratorier i landet är kommersiellt tillgängliga immunoreagens medan övriga utveckling skett huvudsakligen med LC-MS/MS. Se även tabell 1.



Figur 1: Uppbyggnad av TDM-analysortimentet för infektionsläkemedel över tid vid Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset.

Aminoglykosider

Denna klassiska preparatgrupp mot ffa gramnegativa, aeroba bakterier men även kombinerade med andra preparat vid behandling mot grampositiva bakterier och mykobakterier uppvisade tidigt hög förekomst av koncentrationsberoende biverkningar som nefro- och ototoxicitet. Därför blev behovet av dosanpassning efter njurfunktion utifrån bestämning av serumkoncentrationer uppenbart och TDM infördes tidigt som klinisk rutin. Aktuella preparat i Sverige är *amikacin*, *gentamicin* och *tobramycin*. Under de senaste decennierna har övergång skett till ett doseringsställe per dygn, istället för uppdelad dosering. Detta har förenklad monitoreringen genom att toppkoncentrationer numera sällan analyseras eftersom baktericida koncentrationer nås med god marginal efter administrering av en samlad dygnsdos. Däremot rekommenderas att mäta dalvärden för att bekräfta att föregående dos nästan helt eliminerats inför upprepad dosering. Det är viktigt med korta svarstider från laboratoriet som grund för fortsatt behandling. Kommersiella reagens för immunkemisk kvantifiering används på många laboratorier runt om i Sverige.

Användningen av aminoglykosider och dess risk/nytta-förhållande är under pågående diskussion. Det finns en tilltagande resistensproblematik hos tarmbakterier och nya uppgifter indikerar att denna preparatgrupp har en otillräcklig egen-effekt, varför tillägg av aminoglykosid till annat preparatval just i syfte att 'breda det antibakteriella spektrat' vid oklar patogen skulle sakna mekanistiskt stöd (2). Men i de fall där behandling med aminoglykosid även framöver anses vara välmotiverad och rationell, kommer TDM att krävas för individuell dosering. Möjligen kan både säkerhet och klinisk effektivitet optimeras genom skattning av individuell exponeringsnivå över

dygnet (AUC, Area-Under-the concentration-time Curve), snarare än att fokusera på dalvärdesbestämningar.

Glykopeptider (särskilt vankomycin) och lipopeptider

Vankomycin har stor klinisk användning mot stafylokocker och enterokocker med nedsatt känslighet för betalaktamantibiotika. Även om preparatet i första hand är registrerat för meticillinresistenta stafylokocker (MRSA), gäller den svenska användningen i huvudsak sjukhusförvärvade infektioner med koagulasnegativa stafylokocker (KNS). Analys av serumkoncentrationer vid steady-state är en etablerad klinisk rutin och snabb tillgång till analys är motiverad både för att minska risken för nefrotoxiska biverkningar och för att säkerställa adekvata exponeringsnivåer. Tillgången på immunokemisk kvantifiering vid sjukhuslaboratorier är relativt god över landet.

Målområdet för optimal antimikrobiell effekt vid allvarliga infektioner skärptes 2009 till att motsvara dalvärden mellan 15 och 20 µg/mL baserad på modellering av data från njurfriska vuxna patienter med två till tre dosstillfällen per dygn (3). Detta dalvärdesintervall förväntas avspegla ett tillräckligt hög dygns-AUC mot de flesta stafylokocker. Under senare år har det konstaterats att vissa patienter, bla inom intensivvården, kan kräva exceptionellt höga dygnsdoser för att nå målområdet. Det råder osäkerhet om detta kan medföra risk för överexponering (mätt som AUC) och därav risk för nefrotoxicitet. För många pediatrika patienter inklusive neonatalvård verkar dalvärden kring 10 µg/mL ge tillräckligt högt AUC över dygnet (4). Slutsatsen blir att dalvärdesbestämning av serumkoncentrationen för vankomycin är ett förenklat mått på exponeringsnivå över dygnet (5) och mer avancerade matematiska kalkyler krävs för att bättre förstå betydelsen av AUC för effekt och biverkningar i det individuella fallet.

I dessa simuleringar används ofta modeller för farmakokinetikens variabilitet i specifik population med identifiering av viktiga kovariater, och skattning av exponeringsnivå i det enskilda fallet förbättras genom enstaka koncentrationmätning. Nya data talar för att användningen av populationskinetiska modeller kan minska risken för njurpåverkan av vankomycin, vilket skulle vara av betydelse för vårdtiden (6). Ett kliniskt alternativ till dessa modellbaserade AUC-skattningar, vore att administrera vankomycin som kontinuerlig infusion och där ett enstaka koncentrationvärde enkelt ger god förståelse för AUC förutsatt stabil eliminering. Detta förfarande har fått viss spridning inom intensivvården.

Teikoplanin är en annan glykopeptid som är ett terapeutiskt alternativ vid grampositiva infektioner vid skelett- och mjukdelsinfektion och vid behandling av endokarditer. Syftet med TDM på teikoplanin är att i första hand säkerställa tillräckligt höga exponeringsnivåer.

Daptomycin är en lipopeptid som är ett alternativ till vankomycin tex vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner. Läkemedlet elimineras renalt men associeras inte lika frekvent med njurpåverkan som vankomycin. TDM är under utveckling för i första hand intensivvården och primärt för att säkerställa tillräckligt höga nivåer.

Betalaktamer

Till denna klass antibiotika hör bl.a. penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer. Många har en kort halveringstid vid normal njurfunktion. Med tanke på att den antimikrobiella effekten bäst korrelerar till tid av dosintervallet som den fria plasmakoncentrationen överträffar bakteriens minimala inhibitory concentration ($fT > MIC$), så råder osäkerhet kring hur pass täta doser man bör ge i det enskilda fallet. Det gäller i synnerhet hemodynamiskt instabila patienter med varierande renal eliminering. Flera studier har påvisat avsevärda inter- och intraindividuell

skillnader i uppnådda plasmanivåer på samma dos. Förvånansvärt många patienter (10-20%) riskerar att inte nå $fT > MIC$ på 50% för en allvarlig patogen som pseudomonas med en ordinär tredosregim (7). Frågan om rätt mål och mättillfälle för plasmakoncentrationen är under diskussion. Med tanke på betalaktamernas relativt sett gynnsamma biverkningsprofil jämfört med risken för underbehandling, så är $fT > MIC$ på 100% ändå rimligt, dvs att dalvärdet inför ny dos bör överträffa MIC, efter justering för vad som vanligen utgör icke-proteinbunden, fri koncentration. Idag används en mer generös definition på målområde där provtagning mitt i dosintervallet rekommenderas (4 tim efter dos vid tredosregim) för att avslöja om aktuell dosering medför ett $fT > MIC$ på 50%.

Bland de betalaktamer som oftast blir föremål för TDM (tabell 1) ingår huvudsakligen intensivvårdspreparat som *meropenem* och *piperacillin*, inte sällan just för patienter vars exponeringsnivå är särskilt osäker i samband med intensiv vätsketerapi, inotrop farmakoterapi eller IVA-dialys.

Antimykotiska läkemedel

Behandling av invasiva mykoser/djupa svampinfektioner är ofta långvarig och avser svårt sjuka patienter med nedsatt immunförsvär. Här finns preparat från strukturellt olika klasser, med olika antimykotisk verkningsmekanism och med varierande aktivitet mot jästsvampar, mögelsvampar och mer ovanliga former. Det äldsta preparatet amfotericin B har god och bred antimykotisk effekt men en komplicerad biverkningsprofil. Amfotericin B har därför ersatts av olika triazol- och echinocandiner. Den senare preparatgruppen (caspofungin, micafungin, anidulafungin) är än så länge inte aktuell för TDM, till skillnad mot triazol-antimykotika som flukonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol (8).

Flukonazol används i förstahand mot *Candida albicans*. Flukonazol har en relativt förutsägbar farmakokinetisk profil med hög peroral biotillgänglighet och en dos-proportionell, renal eliminering. TDM blir endast aktuell vid oklar elimineringskapacitet pga. hemodialys under intensivvård.

Itakonazol har effekt även mot mögelsvampar inklusive aspergillus, men TDM har rekommenderats som kliniskt rutininslag pga varierande peroralt upptag och metabol eliminering. Preparatet har idag en begränsad användning.

Vorikonazol är förstahandsalternativet vid behandling av aspergillus, en mögelsvampinfektion som oftast får fäste i luftvägarna. Preparatet har en komplicerad farmakokinetisk profil inklusive varierande, åldersberoende peroral biotillgänglighet och förstapassage-metabolism, genetiskt polymorf eliminering som dessutom är mättningsbar vilket medför icke-dos-proportionella exponeringsnivåer. Numera är TDM att betrakta som en klinisk rutin, åtminstone vid svåra infektioner som aspergillus, eftersom potentiellt subterapeutiska plasmakoncentrationer inte är helt ovanliga vid rekommenderad standarddos. Dessutom förekommer koncentrationsberoende biverkningar i form av synstörningar, CNS-toxicitet och leverpåverkan (8).

Posakonazol har en snarlik, men något bredare antimykotisk profil jämfört vorikonazol. Preparatet har mest studerats som profylaxbehandling hos immunsupprimerade patienter. Ursprungliga beredningar hade varierande peroral biotillgänglighet varför ett TDM-behov ansågs föreligga och vissa tentativa tröskelvärden etablerades för att säkerställa tillräcklig klinisk effekt. (8) Nya peroral beredningsformer ger ett bättre upptag.

Isavuconazol har nyligen introducerats med effekt både mot aspergillus och mer ovanliga svampformer som mucormycosis. TDM är under planerat införande men kommer sannolikt endast gälla undantagsfall vid terapivikt och osäkerhet kring systemisk exponeringsnivå.

5-flucytosin tillhör inte triazolgruppen men är ett antimykotiskt läkemedel där TDM är klinisk rutin. Denna substans elimineras renalt men är benmärgstoxiskt vid högre koncentrationer. Eftersom den kombineras med erkänt nefrotiskt amfotericin B för behandling av cryptococcus-meningit krävs monitorering av 5-flucytosin i syfte att upptäcka och förhindra ackumulering till toxiska koncentrationer (8).

Tuberkulosläkemedel

Efterfrågan på TDM av tuberkulostatika har ökat. Kliniska experter har förhoppningar att uppnå bättre klinisk effekt i det enskilda fallet genom individuella dosjusteringar och kunna identifiera bristande compliance baserat på koncentrationsmätningar. TDM skulle kunna erbjuda bättre behandlingsmöjligheter även vid multiresistent tuberkulos genom mer aggressiv men i stor utsträckning individanpassad dosering av andrahandspreparat mot tuberkulos. Mikrobiologisk karakterisering av mykobakterier har varit komplicerad och kunskapen om farmakokinetik-farmakodynamik (PK/PD)-samband för vanliga tuberkulosläkemedel är klart begränsad jämfört med för många andra humanpatogener. Dokumentation bakom uppställda målområden är fortfarande förhållandevis svag (9). Kliniska undersökningar antyder att många svårt sjuka patienter riskerar subterapeutisk exponering, i synnerhet av *rifampicin*, med försämrade chanser till utläkning (10). Andra klassiska tuberkulostatika som *isoniazid*, *etambutol* och *pyrazinamid* kan också kontrolleras med TDM, och kliniskt efterfrågas även möjligheter till koncentrationsbestämning av fler andrahandsmedel, som tex. *levofloxacin* och *linezolid* (se nedan och tabell 1).

Övriga antibiotikapreparat

Linezolid är ett relativt nytt antibiotikum, som uppvisar alla kännetecken på ett preparat vars behandling kan lämpa sig väl för TDM. Man har observerat en avsevärd interindividuell spridning i uppnådd koncentration på given standarddos. Dessutom begränsas den kliniska användningen av allvarliga biverkningar som blodbildspåverkan (anemi, trombocytopeni), neuropati och laktacidosis. De hematologiska biverkningarna är tydligt koncentrationsberoende. TDM på linezolid har snabbt vunnit popularitet med potential att bidra till en mer effektiv och säker behandling (11).

Trimetoprim-sulfametoxazol är en klassisk antibiotikakombination som fortfarande har en plats i behandlingen av tex. övre urinvägsinfektioner, nedre komplicerade urinvägsinfektioner, akut exacerbation av kronisk bronkit, tarminfektioner, liksom profylax mot och behandling av infektioner orsakade av *Pneumocystis jirovecii*. Det finns dock en utbredd resistensproblematik. Generellt konstateras att koncentrations-effekt-sambandet är otillräckligt studerat (12). Trimetoprim och sulfametoxazol utsöndras till största delen oförändrat renalt. TDM rekommenderas i första hand för att utesluta och undvika ackumulering vid nedsatt njurfunktion. Flera biverkningar är förmodat koncentrationsberoende men tydliga brytpunkter saknas.

Antivirala läkemedel mot herpesvirusinfektioner

I Sverige är *aciclovir* och *ganciclovir* de antivirala läkemedel som har störst efterfrågan avseende TDM. Aciklovir är en specifik hämmare av herpesvirus med aktivitet mot herpes simplexvirus (HSV) typ 1 och typ 2, varicellazostervirus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barrvirus (EBV) och humant herpesvirus 6 (HHV-6) (13). Aciklovir utsöndras huvudsakligen renalt (70-95%) men metaboliseras även i levern bl.a. till metaboliten 9-karboxymetoximetylguanin (CMMG). Hos patienter med njursvikt ackumuleras metaboliten och CMMG-koncentrationen i serum har definierats som en känslig biomarkör för risken att utveckla CNS-toxiska biverkningar (14,15). Vid nedsatt njurfunktion, biverkningar eller mistänkt intoxication blir det därför viktigt att följa koncentration av både aciklovir och den potentiellt neurotoxiska metaboliten. Vid

herpesencefalit kan det vara svårt att skilja mellan encefalitsymptom och läkemedelsutlösta CNS-biverkningar, varför differentialdiagnostik genom mätning av läkemedelskoncentration blir än viktigare.

Ganciklovir hämmar replikation av olika herpesvirus, men läkemedlet används framför allt vid behandling av humant cytomegalovirus (CMV). Ganciklovir elimineras enbart renalt (16). Således är det viktigt att mäta läkemedelskoncentration för styrning av behandlingen vid nedsatt njurfunktion, eller vid biverkningar eller intoxication.

Antivirala läkemedel mot hiv

Sedan det första effektiva hivläkemedlet introducerades i slutet av 1980-talet har antalet läkemedel som används vid behandling av hiv ökat snabbt. I dag ges vanligen som förstahandsbehandling en kombination av tre olika läkemedel som hämmar virusreplikation genom olika angreppspunkter hos viruset. Vid klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset erbjuds TDM av många förstahandsval vid hivbehandling. Dessa är icke-nukleosid omvänt transkriptashämmaren (NNRTI) *efavirenz*, proteashämmarna (PI) *lopinavir*, *darunavir*, *atazanavir*, och integrashämmaren (INSTI) *dolutegravir*. Dessa läkemedel analyseras sedan 2017 med en LC-MS/MS metod som medger kvantifiering av alla läkemedlen i samma analys (17).

De flesta patienter uppnår genom förstahandsbehandling komplett virus suppression, dvs omätbara virusnivåer i blod och det är då sällan indicerat att mäta läkemedelskoncentration.

I vissa situationer kan det dock vara viktigt att veta om koncentrationen ligger inom terapeutiskt intervall. Flera hivläkemedel påverkar och påverkas av CYP-systemet. PI både hämmar och metaboliseras genom framför allt CYP3A4 och NNRTI genom både CYP2B6 och CYP3A4 samtidigt som de hämmar flera andra CYP-enzymmer (18). Därmed interagerar hivbehandling ofta med andra läkemedel och det kan vara svårt att styra behandlingen utan att mäta läkemedelskoncentrationer. Likaså kan det vara viktigt vid misstänkt dålig compliance eller när läkemedelsresistens gör det kritiskt att nå tillräckligt höga koncentrationer. En del av biverkningarna under hiv-behandling förefaller koncentrationsberoende, t.ex. centralnervösa biverkningar av efavirenz (19). Eftersom olika genotyper av CYP2B6 skiljer mellan olika populationer kan koncentrationerna av efavirenz variera stort på samma dos. Koncentrationsbestämning kan vara till hjälp för att minska risken för biverkningar, liksom för att undvika underdosering. Andra grupper som ofta följs med TDM är gravida och barn där distributionsvolym och clearance är under förändring och man därför behöver anpassa dosen beroende på läkemedelskoncentration. Vid uttalad lever- eller njurfunktionsnedsättning kan man också behöva styra behandlingsdos med hjälp av TDM.

Antivirala läkemedel vid hepatit C

Fram till för några år sedan var kronisk infektion med hepatit C virus (HCV) svårbehandlad och behandling med ribavirin och peg-interferoner gav blandade resultat. TDM för ribavirin gjordes för att säkerställa adekvata koncentrationer vid underhållsbehandling. De senaste 3-4 åren har dock antalet behandlingsoptioner exploderat och de nya behandlingarna är effektiva där mer än 95% av patienterna helt botas från sin HCV efter en 12-veckors behandling med standarddosering. På grund av de goda behandlingsresultaten med standarddos och den begränsade behandlingstiden som gör det relativt lätt att undvika interaktioner, behandling under graviditet osv är TDM i nuläget inte efterfrågat för de nya HCV-behandlingarna. Möjligtvis kan

TDM bli aktuellt i undantagsfall med komplexa läkemedelsinteraktioner eller oförklarad terapivikt på standardbehandling.

Sammanfattning

För infektionsläkemedel finns ökande klinisk efterfrågan på TDM, som ett viktigt verktyg för individanpassad dosering och rationell användning av antibiotika och antivirala läkemedel. För patienter inom intensivvården ses en osedvanligt stor variabilitet mellan patienter för fundamentala farmakokinetiska parametrar. Förbättrad kontroll över bakomliggande orsaker till denna variabilitet kommer att ge ökad precision i valet av rätt startdos bla genom användande av validerade, populationsfarmakokinetiska modeller. Behovet av uppföljande koncentrationsmätningar förefaller fortsatt stort med tanke på intraindividuell variabilitet genom vårdförloppet. Uppenbarligen föreligger en stor risk för underexponering för många antibiotika, inklusive läkemedel mot tuberkulos och invasiva svampinfektioner. Troligen lägger TDM grunden för en mer intensiv dosering i utvalda fall. För andra infektionsläkemedel och antivirala läkemedel gäller TDM i första hand att minska risken för allvarliga biverkningar. Laboratoriet behöver erbjuda god tillgänglighet och snabba svarstider då det ofta handlar om mycket svårt sjuka patienter inom slutenvården. Dessutom behöver farmakokinetiska och mikrobiologiska aspekter sammanvägas i den slutgiltiga rådgivningen kring individuell dosering.

Referenser

1. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;498-509.
2. Hanberger H, Edlund C, Furebring M et al. Swedish Reference Group on antibiotics. Rational use of aminoglycosides—review and recommendations by Swedish Reference Group on Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis* 2013;45:161-75.
3. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Review. *Pharmacotherapy* 2009;29:1275-9.
4. Kishk OA, Lardieri AB, Heil EL et al. Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22:41-7.
5. Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M et al. Is trough concentration of vancomycin predictive of the Area Under the Curve? A clinical study in elderly patients. *Ther Drug Monit* 2017;39:83-7.
6. Neely MN, Kato L, Youn G et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus Area under the Curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02042-17
7. Petersson J, Giske CG, Eliasson E. Standard dosing regimens of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:1425-36.
8. Eliasson E. Koncentrationsbestämning av antimykotika. Ur Profylax och behandling av invasiv svampinfektion vid hematologisk sjukdom samt efter stamcells-transplantation: uppdaterad rekommendation. Workshop. Information från Läkemedelsverket 2011;22: 62-66.

9. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs* 2014;74:839–54.
10. Niward K, Davies Forsman L, Bruchfeld J et al. Distribution of plasma concentrations of first-line anti-TB drugs and individual MICs: a prospective cohort study in a low endemic setting. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2838-45.
11. Cattaneo D, Alffenaar JW, Neely M. Drug monitoring and individual dose optimization of antimicrobial drugs: oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:533-44.
12. Brown GR. Cotrimoxazole: optimal dosing in the critically ill. *Ann Intensive Care* 2014;28;4:13.
13. Produktresumé Valtrex. GlaxoSmithKline. Tillgänglig vid <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19950329000015&docType=6&scrollTop=318> Anropad 190321.
14. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1135-41.
15. Helldén A, Bergman U, Dyer R et al. Risk för CNS-biverkningar av aciklovir och valaciklovir. *Lakartidningen* 2007;104:1916-20.
16. Produktresumé Cymvene. Roche. Tillgänglig vid <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19890317000057&docType=6&scrollTop=318>. Anropad 190320
17. Silva AV, Eriksen J, Pohanka A. A simple, fast and high throughput quantitative method for the simultaneous determination of dolutegravir, atazanavir, darunavir, efavirenz, lopinavir and ritonavir in human plasma using ESI + LC-MS/MS. Poster IATDMCT, Kyoto, Japan, September 2017.
18. Produktresumé Prezista. Janssen. Tillgänglig vid <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20080517000018&docType=6&scrollTop=398>. Anropad 190320.
19. Gutierrez F, Navarro A, Padilla S et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis* 2005;41:1648–53.

Behandling av särskilda patientgrupper

Kapitel 12.

Läkemedelsbehandling av gravida kvinnor och barn

Anders Rane

Bakgrund

Barn i olika åldrar betraktades ännu så sent som på 1970-talet som ”*terapeutiskt föräldralösa*” till följd av bristande dokumentation för sin läkemedelsbehandling. Den farmakoterapeutiska nihilismen byggde på argument som att det saknades lämpliga beredningsformer för barn, det var svårt att kommunicera med små barn och mäta behandlingseffekten och mognaden av olika organfunktioner gjorde behandlingsresultaten oförutsägbara. Omvänt framfördes argument att det också var oklart om behandlingen kunde vara skadlig för utvecklingen och mognaden av olika organ.

Med början på 1970-talet uppmärksammades dessa missförhållanden inom pediatrik läkemedelsbehandling i USA och Europa och andra delar av västvärlden. Flera studier visade att *off label* användningen av läkemedel var oväntat stor. I en europeisk studie visade vi exempelvis att andelen barn på sjukhus som ordinerades läkemedel *off-label* eller läkemedel som inte är godkända var så hög som 67 % samtidigt som 46 % av de ordinerade läkemedlen tillhörde någon av dessa kategorier (1). Liknande siffror beskrevs i en svensk studie 10 år senare (2).

Detta ledde till politiska initiativ i USA med skärpta regler och myndighetskrav på läkemedelsstudier på barn. Redan 1998 tillkom the *Pediatric Rule*, följt av *Best Pharmaceuticals for Children Act* 2002 med olika uppdateringar, senast 2012. I EU följde en liknande lagstiftning med införande av the *Pediatric Regulation* i jan 2007.

Samhällets mer tillåtande inställning och positiva attityd till läkemedelsforskning på barn och ungdomar har gett ett uppsving i forskningsaktiviteten. Stora forskningsanslag har ställts till förfogande både inom EUs 7:e ramprogram och H2020 och via IMI som är den internationella läkemedelsindustrins forskningsfond (3).

Stockholmsbaserad forskning

Mot den bakgrunden är det av intresse att uppmärksamma några milstolpar inom forskningen om barns omsättning, effekter och biverkningar av läkemedel. Inom avdelningarna för klinisk farmakologi i Stockholm (Huddinge och Solna) har intresset av naturliga skäl riktats mot läkemedel där monitorering hos vuxna patienter varit tillämpliga genom blodanalyser. Det gäller i första hand antiepileptika, opioidanalgetika och läkemedel mot prematura apnéer.

Tidiga studier av det humana fostrets läkemetabola enzymssystem utgjorde en intressant prolog till det pediatrika forskningsintresset. Det visade sig att dessa enzymssystem var utvecklade redan i fosterlivet, i motsats till vad som gällde hos försöksdjur (4). Därutöver kunde vi påvisa tydliga skillnader i det *kvantitativa* metabolismmönstret, både i fosterlivet (5) och senare i nyföddhets- och småbarnsåldern (6). Således konjugerades paracetamol med sulfat men inte glukuronsyra i fosterlevern, vilket är omvänt det mönster man ser hos barn och vuxna (5). Morfinet konjugeras enbart med glukuronsyra hos vuxna men i nyföddhetsperioden ser man fortfarande sulfatkonjugering vilket successivt försvinner under ett tidigt skede (6).

Ett genomgående fynd som tycks gälla de flesta läkemedel, är att barn i småbarns- och koltåldern och barn under tidiga skolår metaboliserar läkemedel snabbare än vuxna, dvs deras clearance är högre. Flera exempel på det beskrivs nedan och i Tabell 1. I klinisk praxis kompenseras det med högre terapeutiska doser jämfört med vuxna, exempelvis för karbamazepin och fenytoin.

Läkemedelsstudier hos nyfödda har framför allt gällt både läkemedel som ges terapeutiskt och sådana som givits till modern och passerat placentan för att elimineras av det nyfödda barnet. På så sätt har också graviditetens farmakologi kommit att integreras i forskningsområdet.

Tabell 1. De viktigaste barnfarmakologiska studierna som utförts på avdelningen för klinisk farmakologi i Huddinge.

Läkemedel	Åldersgrupp	Resultat	Referens
Klonazepam	5 – 14 år	Koncentrations- effekt studie	16
Klonazepam	2 mån –12 år	Proteinbindningen i serum ökar under första levnadsåret	17
Fenytoin	6 – 15 år	Koncentrationsberoende hudreaktioner	18
		Fenytoins kinetik	19
Antiepileptika	2-16 år	Behandlingsutfall efter utsättning efter 1 resp 3 år	20
Karbamazepin	10 – 13 år	Autoinduktion första 3 veckorna	15
		Högre clearance än hos vuxna	21
Ketamin och morfin	14 mån	Mätning av clearance	22
Morfin	Nyfödda prematurer; barn 1 – 16 år	5 x högre clearance hos barn än hos nyfödda	23
Morfin	Nyfödda prematurer; barn 1 – 16 år	Studier av morfins sulfat- och glukuronidkonjugering i blod	6
Morfin	Nyfödda och prematurer	Utveckling av morfins glukuronidering och kinetik	14
Morfin och fentanyl	Nyfödda prematurer	Genetisk predisposition för nyföddas känslighet för opiater	13
Oxazepam	Nyfödda	Längre t _{1/2} än hos modern	9
Oxazepamkonjugat	Nyfödda	Lång t _{1/2}	9
Sertralin, citalopram, fluoxetin m fl SSRI och SNRI	Nyfödda	Abstinenssymtom (mestadels milda) och hypoglykemi noterades	12
Teofyllin	Nyfödda	Koncentrations-effekt studie vid prematura apnéer	24
Valproat och fenytoin	5 år	Dödlig leverskada efter läkemedelsinteraktion	25
Valproat	2.5 mån	Medfödd leverskada efter intrauterin exponering	26
Valproat	6-15 år	Koncentrations-effekt studie vid absence epilepsi	27

Studier på nyfödda. Några milstolpar

Den obstetriska analgesin har ändrats från vanlig användning av petidin, oxazepam och paracervikalblockad på 1970-80 talen till lustgas och epiduralblockad idag. Samtidigt har antalet kejsarsnitt ökat markant.

Våra studier av den transplacentella passagen av *petidin* visade att pseudojämvikt, dvs samma koncentration i navelvenen som i moderns cirkulation uppnåddes 6-8 timmar efter dosen till modern (7). Genom analyser i barnets skalpvenblod under utdrivningsskedet visade det sig att koncentrationsprofilen nådde ett maximum 2-4 timmar efter dos. Utifrån dessa uppgifter kan man förutsäga när barnet är som mest påverkat av petidin och relatera det till förolossningstiden.

Fettlösligheten har stor betydelse för hur snabbt substansen passerar placentan. Detta kunde vi visa i noninvasiva studier med ^{14}C märkta opiater på dräktiga Rhesusapor vid jämförelse av *morfin* och den mer fettlösliga morfinsläktingen *heroin* (8).

Användningen av *oxazepam* som anxiolytikum var vanligt och gav tillfälle att studera det nyfödda barnets eliminering av oxazepam och dess konjugerade metabolit (9). Halveringstiden var förlängd för båda analyterna, mest för konjugerat oxazepam, vilket förklaras av den omogna njurfunktionen hos det nyfödda barnet. Vi kunde också se att placentapassagen var snabbare för okonjugerat oxazepam vilket är förväntat enligt regelboken eftersom det är den mest lipofila av de två substanserna.

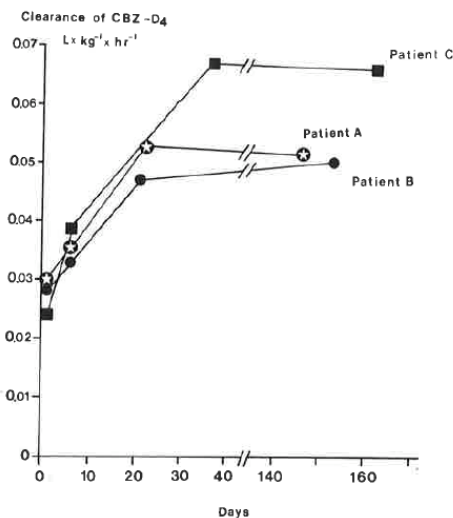
Det nyfödda barnet exponeras alltid mer eller mindre för de läkemedel som mamman behandlas med, t ex antiepileptika. Vi hade tillfälle att följa det nyfödda barnets eliminering av *fenytoin* och *karbamazepin*. Till vår förvåning fann vi att dessa läkemedel eliminerades med samma hastighet hos de nyfödda som exponerats i fosterlivet som hos vuxna. Eftersom den gängse uppfattningen att långsam eliminering av läkemedel hos nyfödda speglar en omogen metabolism och/eller njurfunktion tolkade vi resultaten som att en intrauterin induktion av fostrets metabolism ägt rum både för fenytoin (10) och karbamazepin (11). Det senare läkemedlet är känt för att inducera sin egen metabolism med kortare halveringstid som följd, sk autoinduktion. Halveringstiden hos dessa nyfödda var i paritet med värdena hos vuxna under kronisk behandling.

En viktig fråga är i vilken utsträckning intrauterin exponering för antidepressiva SSRI-preparat kan ge abstinenssymtom hos det nyfödda barnet. Det har belysts i flera studier (12).

Behandlingsinriktade studier på nyfödda har genomförts under senare år där vi med hjälp av farmakogenomiska analyser studerat genetiska faktorer som styr känsligheten för *morfin* och *fentanyl* (13) och metabolismen av morfin (14). Våra resultat är pusselbitar i framtagningen av behandlings- och doseringsstrategier för morfin och fentanyl hos nyfödda, särskilt prematurer, med sk procedurinducerad smärta (se Tabell 1).

Studier på äldre barn

Det antiepileptiska medlet *karbamazepin* hade en framträdande plats i behandlingen av barn med epilepsi. Karbamazepin monitoreras rutinmässigt genom plasmaanalyser och är känt för att inducera sin egen metabolism. Frågan om dosen därför skulle justeras i behandlingens inledning belysts av oss i studier av karbamazepinets clearance före och under de 5 första månadernas behandling. En engångsdos av deuteriummärkt karbamazepin (stabil isotop) gavs vid olika tidpunkter under pågående ordinarie behandling. Resultaten visade att induktionen, mätt som clearance av d4-karbamazepin ägde rum under de första tre veckorna (Fig 1), varefter clearance stabiliserades på samma nivå (15).



Figur 1: Deuterium₄ märkt karbamazepin (CBZ) gavs som engångsdoser vid olika tillfällen under pågående underhållsbehandling för att mäta clearance av karbamazepin. Clearance tycks uppnå ett maximum efter minst 3 veckors behandling.

I samarbete med barnläkare gjordes även en rad andra studier av olika läkemedels farmakokinetik hos barn i olika åldrar. Tabell 1 visar en sammanställning av de viktigaste barnfarmakologiska studierna som utförts på avdelningen för klinisk farmakologi i Huddinge.

Läkemedelsepidemiologin har varit starkt företrädd inom klinisk farmakologi i Stockholm, inte bara metodologiskt utan även tillämpad. Inom det pediatrika fältet har dessa studier varit fokuserade på farmakovigilans där vi utnyttjat tillgången till *Swedish Drug Information System* och dess biverkningsrapporteringsdata för vilka kausalitet och allvarlighetsgrad följer WHO's klassificering. Mer än var sjunde biverkningsrapport rör barn och historien visar att rapporteringen ökat, vilket till en del beror på introduktionen av nya vacciner. Tretton procent av rapporterna om barnbiverkningar gällde kategorin "serious ADR" (28).

Utifrån en populationsbaserad förskrivningsdatabas i Stockholms läns landsting kunde vi också studera förskrivningsmönstret hos barnpatienter i primärvården. I ett material på knappt 600 000 recept var 21 procent *off-label*. Endast 60 procent av förskrivningarna gällde läkemedel som ingick i landstingets rekommendationslista (29). Andelen *off-label* var störst för topikalt använda läkemedel, cirka 70 %.

Problemet med ofullständig eller ingen dokumentation av läkemedel som används på barn är internationellt. I den tidigare nämnda studien på sjukhusinlagda barn av hur ofta barn ordinerar läkemedel *off-label* eller *unlicensed* läkemedel (1) visade den internationella jämförelsen att andelstalen var nästan identiska i de fem länder som deltog i studien (Italien, Nederländerna, Storbritannien, Tyskland och Sverige), dvs 2 av 3 barn fick ett sådant läkemedel ordinerat under sin sjukhusvistelse. Studien var den första i sitt slag som visade problemets storlek. En efterföljande studie i Sverige tio år senare visade inte någon signifikant förbättring (2) och uppgifter om hur situationen är idag saknas. Det finns anledning förmoda att situationen är långt värre globalt utanför västvärlden.

Läkemedel och graviditet

Den första tanken som slår en när man läser ruriken är: hur påverkas fostret av mammans behandling? Mer sällan tänker man på hur den gravida kvinnan reagerar på behandlingen. Hur omsätter hon läkemedel – behövs högre dos för en optimal effekt? Behöver dosen sänkas för att undvika biverkningar?

Någon riktad forskning om fosterskadande effekter har inte gjorts på avdelningen, däremot ingår det i det kunskapsområde som vi hanterar och använder för frågor ställda till Karolic.

Ett antal studier av *graviditetens fysiologiska inverkan på läkemedels metabolism och utsöndring* har gjorts. Tidigare studier har visat att ett stort antal läkemedel metaboliseras snabbare och/eller utsöndras snabbare jämfört med före/efter graviditeten. De flesta studier bygger på grupp jämförelser. Vi har i flera undersökningar gjort inom-individjämförelser vilket ger en större precision av storleken på effekterna av själva graviditeten.

Behandling av graviditetsinducerad hypertoni dominerades av beta-blockerande läkemedel och diuretika. Vi gjorde flera studier av metoprololens kinetik och fann att dess clearance (apparent oral clearance) ökade 4,4 gånger, mätt hos fem kvinnor som AUC i 3:e trimestern respektive 3-5 månader efter förlossningen (30, 31). Detta remarkabla fynd ledde oundvikligen till följdfrågan om gravida kvinnor var underbehandlade. En uppföljande studie visade att effekten av metoprolol, mätt som ansträngningsutlöst takykardi och systoliskt blodtryck inte var nämnvärt skild under respektive efter graviditeten (32). Uttryckt på annat sätt; effekten av metoprolol på hjärtfrekvens och systoliskt blodtryck var 4 respektive 2 gånger större under graviditeten. Slutsatsen blev att graviditeten påverkar inte bara metoprolols kinetik utan även dess effekt.

Några år senare visades av andra att metoprolol metaboliseras av det polymorfa cytokrom P4502D6 enzymet, vars aktivitet betraktades som konstitutionell, dvs den lät sig inte induceras av dittills kända läkemedel. Våra fynd visade att graviditeten per se medför en endokrin-metabolisk omställning som på ett okänt sätt påverkar detta enzym. Det kunde vi bekräfta i en annan studie på gravida kvinnor med hostmedlet dextrometorfan som också metaboliseras av cyt P4502D6 och vars metabolism inducerades på samma sätt under graviditeten (33).

Framtiden

För att säkra utveckling av och tillgång på dokumenterade läkemedel för barn och ungdomar i alla åldrar måste det nuvarande positiva intresset från politiken, Europakommisionen, myndigheter, allmänhet, läkemedelsindustri och den medicinska professionen tas till vara. Nuvarande stöd, både konceptionellt och ekonomiskt måste förvaltas och leda till konkreta initiativ och studier som leder till att barn får tillgång till en effektiv och säker läkemedelsbehandling, oavsett ålder och sjukdom. Betydande forskningsmedel har ställts till förfogande från EUs 7:e ramprogram och från ett mycket stort Private Public Partnership projekt där EU kommissionen (H2020) och IMI, som är den internationella läkemedelsindustrins forskningsfond (3) bidrar lika mycket. Anslagen används huvudsakligen till att i strukturerade former och i samarbete mellan 18 EU länder inklusive Sverige, 33 akademiska och 10 privata partners skapa de nödvändiga nätverk som ofta behövs för att studera farmakologisk behandling av olika barnsjukdomar, särskilt de med låg prevalens. Detta gigantiska projekt förväntas efter sex år leda till en permanent nätverksstruktur som ska stå beredd att fortsätta utvecklingen av goda och säkra läkemedel för barn in i framtiden.

Referenser

1. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al. European Network for Drug Investigation in Children. Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries. *Brit Med J* 2000;320:79-82.
2. Kimland E, Drug treatment in children with focus on off-label drug use (Avhandling; Institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, 2010-08-06).
3. Collaborative Network for European Clinical Trials for Children. Tillgänglig vid <https://conect4children.org/>. Anropad 190406.
4. Yaffe S J, Rane A, Sjöqvist F et al. The presence of a monooxygenase system in human fetal liver microsomes. *Life Sci* 1970;9:1189-1200.
5. Rollins D E, von Bahr C, Glaumann H et al. Acetaminophen: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. *Science* 1979;205:1414-6.
6. Choonara I, Ekblom Y, Lindström B et al. Morphine sulphation in children. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:897-900.
7. Tomson G, Garle R I, Thalme B et al. Maternal kinetics and transplacental passage of pethidine during labour. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:653-9.
8. Lindberg B, Berglund H, Hartvig P et al. Positron emission tomography in experimental perinatology. *J Perinat Med* 1985;13:277-86
9. Tomson G, Lunell N O, Sundwall A et al. Placental passage of oxazepam and its metabolism in mother and newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:74-81
10. Rane A, Hoppel C, Höjer B. Kinetics of placentally transferred phenytoin and its p-hydroxylated metabolites in newborn infants. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:465-8
11. Rane A, Bertilsson L, Palmér L. Disposition of placentally transferred carbamazepine (Tegretol) in the newborn. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:283-4
12. Forsberg L, Navér L, Gustafsson LL et al. Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants--clinical monitoring using Neonatal Abstinence Score. *PlosOne* 2014;9:e111327.
13. Elens L, Norman E, Matic M et al. Genetic predisposition to poor opioid response in preterm infants: Impact of *KCNJ6* and *COMT* polymorphisms on pain relief after endotracheal intubation. *Ther Drug Monit* 2016;38:525-33
14. Matic M, Norman E, Rane A et al. Effect of UGT2B7 -900G>A (-842G>A; rs7438135) on morphine glucuronidation in preterm newborns: results from a pilot cohort. *Pharmacogenomics* 2014;15:1589-97
15. Bertilsson L, Höjer B, Tybring G et al. Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:83-8.

16. Ståhl Y, Persson A, Petters I et al. Kinetics of clonazepam in relation to electroencephalographic and clinical effects. *Epilepsia* 1983;24:225-31.
17. Pacifici G M, Taddeucci-Brunelli G, Rane A et al. Clonazepam serum protein binding during development. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:354-9.
18. Wilson J T, Höjer B, Tomson G et al. High incidence of a concentration-dependent skin reaction in children treated with phenytoin. *Br Med J* 1978;1(6127):1583-6.
- 19 Wilson J T, Höjer B, Rane A. Loading and conventional dose therapy with phenytoin in children: kinetic profile of parent drug and main metabolite in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20:48-58.
20. Braathen G, Andersson T, Gylje H et al. Comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. I. Outcome in different seizure types. *Epilepsia* 1996;37:822-32.
21. Rane A, Höjer B, Wilson J T. Kinetics of carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in children. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:276-83.
- 22 Cederholm I, Bengtsson M, Björkman S et al. Long term high dose morphine, ketamine and midazolam infusion in a child with burns. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:901-5.
23. Choonara IA, McKay P, Hain R et al. Morphine metabolism in children. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:599-604.
24. Lagercrantz H, Rane A, Tunell R. Plasma concentration-effect relationship of theophylline in treatment of apnea in preterm infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:65-8.
25. Höjer B, Rane A. Fatal hepatic failure in a child treated with phenytoin and valproic acid. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:846-9.
26. Felding I, Rane A. Congenital liver damage after treatment of mother with valproic acid and phenytoin? *Acta Paediatr Scand* 1984;73:565-8.
27. Braathen G, Theorell K, Persson A et al. Valproate in the treatment of absence epilepsy in children: a study of dose-response relationships. *Epilepsia* 1988;29:548-52.
28. Kimland E, Panagiotidis G, Ufer M et al. Paediatric adverse drug reactions reported from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14:493-9.
29. Ufer M, Rane A, Karlsson Å et al. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:779-83.
30. Högstedt S, Lindberg B, Rane A. Increased oral clearance of metoprolol in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:217-20.
31. Högstedt S, Lindberg B, Peng D et al. Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:688-92.

32. Högstedt S, Rane A. Plasma concentration-effect relationship of metoprolol during and after pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:243-6.
33. Wadelius M, Darj E, Frenne G et al. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:400-7.

Kapitel 13.

ePed: ett lärande beslutsunderlag för pediatrik hälso- och sjukvård

Synnöve Lindemalm

Inledning

Läkemedelsbehandling är den vanligaste vårdåtgärden men också den vanligaste anledningen till att patienter skadas av vården. Behandlingsrekommendationer vilar ofta på erfarenhetsbaserad grund då 49% av läkemedelsordinationer inom slutenvård är off-label. Majoriteten av läkemedelsordinationer utförs numera i elektroniska läkemedelsjournaler.

Under de senaste 50 åren har rekommendationer om hur läkemedel ska doseras och användas till barn gått ifrån nästintill helt erfarenhetsbaserad information till ett fåtal studier utförda på barn. Neurosedynskandalen har resulterat i en strukturerad biverkningsrapportering med ett globalt förhållningssätt och en förståelse och ökad kunskap om att barn utvecklas och växer och därmed kan reagera och omsätta läkemedel på ett annat sätt än vuxna (1). Med Nordamerika som förebild har även Europa en lagstiftning sedan 2007 som ska stimulera fler kliniska prövningar på barn men också försöka dra nytta av äldre kunskap om läkemedelsbehandling av barn. Men fortfarande finns stor odokumenterad erfarenhet och kunskap, hos läkare och sjuksköterskor som arbetar med barn.

Vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Tema Barn och Kvinnosjukvård, har sedan 2005 ett kunskapscentrum med en tvärprofessionell grupp, med barnläkare/klinisk farmakolog, apotekare och barnsjuksköterska, byggts upp. Information som rör läkemedelsbehandling av barn har samlats strukturerat i en databas. Databas, kunskapscentrum och nationellt nätverk kallas för ePed.

Substansspecifik information om läkemedelsbehandling och gränser för rimliga doser, information från ePed, är nu tillgänglig via Svensk Informationstjänst för läkemedel (Sil) i alla journalsystem.

Nu pågår ett stort nationellt arbete där alla barnsjukhus håller på att implementera ePed i sina organisationer och journalsystem.

”e” i ePed står för evidensbaserad och erfarenhetsbaserad eller elektronisk läkemedelsinformation inom pediatrik. I ePed är målet att samla all information om barnläkemedel, att värdera den utifrån en svensk hälso- och sjukvård, och göra den tillgänglig på ett enkelt sätt för läkare och sjuksköterskor i mötet med barnpatienten. Men informationen i ePed är av intresse för alla som kommer i kontakt med barnsjukvård. Förhoppningsvis kan ePed utvecklas så att alla, även patient, föräldrar men också apotek, myndigheter och industri kan ta del av samma information.

Läkemedel – nytta och risker

Läkemedel står för en stor del av de framgångar som skett inom barnsjukvården de senaste årtiondena med ökad överlevnad med god livskvalitet inom exempelvis neonatologin och barnonkologin (2). För kroniskt sjuka barn med tex diabetes och astma är målet att leva ”ett normalt liv”. Förbättrad läkemedelsbehandling i kombination med medicinteknisk utrustning gör

det möjligt i stor utsträckning. Vårdnadshavare och patienter sköter idag mer avancerad läkemedelsbehandling i hemmet och där sjukvården har fått en ”coachande” roll.

Då vårdens informationshanteringssystem, inklusive patientjournal, alltmer digitaliserats ändras också de avvikelser och risker som är förknippade med läkemedelsbehandling. Tiopotensfel vid ordination av läkemedel, till följd av system som inte hjälper vårdpersonal utan stjälp, förekommer även vid pappersbaserade ordinationssystem. Det är dock betydligt mer förekommande i elektroniska system.

Stressig arbetsmiljö, att bli störd i arbetsuppgifter som rör läkemedelshantering, oavsett om det är ordination av läkemedel eller om det är iordningsställande, är vanligt. Att som läkare eller sjuksköterska utföra uppgifter som rör läkemedelshantering i lugn och ro utan avbrott, sparar tid och liv (se Tabell 1).

Bildtext Problembild: Läkemedelsbehandling är en vanlig åtgärd inom vården och står för en stor del av den medicinska framgången. Men det finns risker och det är viktigt att läkemedelsbehandling sätts i sitt kliniska sammanhang och där problembilden skiljer sig inom barnsjukvård jämfört med vård av vuxna.

Bildtext Utmaningar: För att förbättra och arbeta för en säker läkemedelshantering är det viktigt att vara medveten om de utmaningar som finns i hela läkemedelskedjan, från system, läkemedel till patient. Barnsjukvården ställs inför särskilda utmaningar som kräver anpassning utifrån situation och patient.

Problembild	Utmaningar
<ul style="list-style-type: none"> Läkemedelsbehandling är den vanligaste åtgärden inom vård 	<ul style="list-style-type: none"> Avsaknad av samlad dokumentation om läkemedelsbehandling
<ul style="list-style-type: none"> Läkemedel är den vanligaste anledningen till att patienter skadas av vård 	<ul style="list-style-type: none"> Journalssystem som inte är anpassade för barnsjukvård
<ul style="list-style-type: none"> 50 % av läkemedelsbehandling på sjukhus är off-label 	<ul style="list-style-type: none"> Olämpliga beredningsformer
<ul style="list-style-type: none"> Behandlingsrekommendationer vilar ofta på erfarenhetsbaserad grund 	<ul style="list-style-type: none"> Svårigheter att administrera läkemedel till barn
<ul style="list-style-type: none"> Vid ALB ges 450 000 doser läkemedel/år till barn 	<ul style="list-style-type: none"> Kommunikation är en utmaning
<ul style="list-style-type: none"> Dagens journalssystem behöver stödja vårdens processer 	<ul style="list-style-type: none"> Behandling utvärderas via förälder

Många professioner ska samverka runt patienten: kommunikation och läkemedel

Vid all behandling med läkemedel är det viktigt att alla inblandade: patient, vårdnadshavare, vårdpersonal, apotek etc har tillgång till rätt och samstämmig information om läkemedelsbehandlingen. Inom pediatriken saknas ofta information avseende barn och det gäller

särskilt för äldre substanser (3). Produktresumén och FASS är en fantastisk sammanställning över befintliga varor, men ofta saknas eller är information om behandling av barn bristfällig. Då läkemedelsförpackningar sällan är barnanpassade är det vanligt att tabletter eller kapslar behöver delas och att delmängd av infusionskoncentrat iordningsställs. Det förekommer även att vissa beredningsformer helt saknas och att en infusionsvätska ges peroralt. För företagen är det kostsamt att bibehålla en stor sortimentsbredd, och när patent på ett läkemedel går ut är det ofta som barnberedningar dras in. Således är praktiska frågor ”*Hur man ska göra?*” ofta centrala inom pediatriken och off-label är omfattande. På sjukhus uppgår off-label ordinationer till omkring 50% för barn 0-18 år och utanför sjukhus är omfattningen av off-label ca 10-30% (4).

Vad är ePed?

Utifrån ett behov att sammanställa, samordna rutiner och riktlinjer, initialt inom Neonatologin och sedan för alla barn 0-18 år först inom Karolinska Universitetssjukhuset, sedan Stockholms läns landsting och sedan nationellt i Sverige, har information systematiskt samlats in och sparats i en databas. I databasen finns möjlighet att koppla information som rör läkemedelsbehandling av barn ex behandlingsriktlinjer, avvikelser och risker, kostnader, läkemedelsförskrivning, frågor mm.

”e” i ePed står för evidensbaserad, erfarenhetsbaserad eller elektronisk information om barnläkemedel. Läkemedelsgruppen började arbeta omkring 2005. År 2008 gjordes substansspecifik information tillgänglig via en elektronisk läkemedelsmodul i journalsystemet i Stockholms läns landsting. Till följd av ökat antal ordinationsfel utvecklades 2010 en rimlighetskontroll som reagerar på för låg respektive för hög dos av läkemedel för särskilda högriskpreparat (Figur 1).

Med hjälp av Nationella Läkemedelsstrategin och en förstudie gjordes ePed nationellt tillgängligt 2014 (5). Olika landsting och regioner har olika förutsättningar vid implementering av nationella beslutsstöd beroende på resurser, journalsystem etc. Sedan 2018 är ePed implementerat och helt integrerat i journalsystemen i stora delar av Sverige via Svenska Informationstjänster för läkemedel, SIL (6).

En central organisation som förvaltar ePed finns vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset. Vid varje barnsjukhus har tvärprofessionella lokala redaktioner, som ansvarar för den lokala anpassningen och användningen av ePed, byggts upp. Via ett verktyg, Centeped, görs specifika, kortfattade läkemedelsinstruktioner tillgängliga för alla sjukhus. Lokalt på varje sjukhus väljer man sedan vad som passar för sitt sjukhus, dvs man ”*bygger ihop*” sin lokala lista som också godkänns lokalt.

Vad innehåller en ePed instruktion?

Tanken med en läkemedelsinstruktion är att presentera för läkare, sjuksköterskor och farmaceuter kortfattad relevant information, i det patientnära arbetet, om en läkemedelssubstans. Informationen är uppdelad där några av följande rubriker finns (Figur 1).

- **Varningsruta** med extra viktig information. t.ex. dubbelspädning, kontraindikationer.
- **Spädningsinformation:** här eftersträvar vi fasta slutkoncentrationer
- **Administreringsinformation:** hur snabbt ett läkemedel får administreras. Om det går att ges i sond ex.
- **Dos och indikation:** Vanligt förekommande dos för barn inklusive prematurfödda barn presenteras.

- **Rimlighetskontroll:** Volym läkemedel för olika storlek på barn
- **Övrig information** av betydelse: t.ex. varför ett läkemedel är kontraindicerat
- **Referenser:** Här anges länkar till referenser och nationella dokument av betydelse.

Paracetamol intravenös inf 10 mg/mL
(f.d. Parfalgan)

Ta ALDRIG in mer volym till patienten än vad dosen kräver. Risk för överdos vid felaktigt programmerad infusionspump.

Vid högre underhållsdosering, vid smärta, ska dygnsdosen reduceras med 25 % efter 2 - 3 dygn.

Översüd dozedrektion om patienten har en leverpåverkan eller är kraftigt dehydrerad.

INSTRUKTIONEN GÄLLER FÖR
Preparat innehållande paracetamol 10 mg/mL, infusionsvätska.
Beredningsinstruktion:
Behöver ej spädas.
Kan spädas vidare med NaCl 9 mg/mL eller Glukos 50 mg/mL, ned till en tiondel. Detta gäller inte då vätskebalansen räknas utifrån ordinerad volym.

ADMINISTRERINGSSÄTT
Intravenös infusion: Ges under 15 minuter.

RIMLIG DOS för Paracetamol intravenös inf 10 mg/mL

	1 kg	5 kg	10 kg	30 kg
7,5 mg/kg	0,75 mL	3,75 mL	-	-
10 mg/kg	1 mL	5 mL	10 mL	-
15 mg/kg	1,5 mL	7,5 mL	15 mL	75 mL
20 mg/kg	-	10 mL	20 mL	100 mL
Över 50 kg: Max 4 g/d	-	-	-	400 mL/d

HÅLLBARHET OCH FÖRVARING
Paracetamol (registrerad produkt)
10 mg/mL, infusionsvätska, lösning
HÅLLBAR: 12 tim runtemp. Får ej kylförvaras eller frysas. Utspädd lösning är hållbar max 6 tim (inklusive infusionstiden).

VANLIG INDIKATION OCH DOS
Smärta

Ålder	Laddningsdos	Underhållsdos
GA vecka 26 - 31*:	12 mg/kg	6 mg/kg x 4 alt. 8 mg/kg x 3
Från GA vecka 32*:	20 mg/kg	10 mg/kg x 4 alt. 15 mg/kg x 3
Följgånge >7 dagar - 2 mån:	20 mg/kg	10 - 15 mg/kg x 4
Barn 2 mån - 18 år:	-	15 - 20 mg/kg x 4

Mardos
GA vecka 28 - 31: Max 24 mg/kg/dygn
Från GA vecka 32: Max 40 mg/kg/dygn
Följgånge >7 dagar - 2 mån: Max 60 mg/kg/dygn
Barn över 2 mån: Max 60 mg/kg/dygn
Barn över 50 kg: Max 4 g/dygn

GA = Gestationsålder
*Ålder för nyfödda baseras på korrigerad gestationsålder (dvs aktuell gestationsålder)

Figur 1: Instruktion över Paracetamol och rimlighetskontrollen integrerad i journalsystemet TakeCare (övre del). Rimlighetskontrollen lyser ”gult” då föreslagen dos underskrider det rekommenderade intervallet (till höger, övre delen). Förstordad instruktioin visas i nedre delen av figuren.

Nationell samordning

Arbetet med ePed är nu ett nationellt samarbete där alla barnsjukhus bidrar och granskar information och en central redaktion samordnar. ePed har medfört att behandlingsrutiner samlas in och granskas. Experter från hela Sverige bidrar med information och granskar information. Lokala och regionala skillnader i preparatval och dosering uppmärksammas och diskuteras. Den centrala redaktionen samordnar och kvalitetssäkrar informationen.

Vad kan ePed användas till framöver?

Att samla, fastställa och förvalta evidens- och ”best practice”-baserad information för läkemedelsbehandling av barn gör att läkemedelshanteringen blir säkrare, samordnad, uppdaterad och kvalitetssäkrad. Patienter som remitteras mellan olika sjukhus får läkemedelsbehandling grundad på samma beslutsstöd.

Samarbetet med ePed utgör en grund även för andra relaterade frågor och problemställningar. Under senare år har det blivit ett större problem med restnoteringar av läkemedel och där är ePed-samarbetet en fantastisk plattform genom att hitta alternativ och kommunicera ut till faktiska användare i journalsystem direkt med alternativa lösningar. Andra exempel där ePed är en ”nyckel till utveckling”:

- Sprutpumpsbibliotek
- Innehåll i läkemedelsrum
- Förfyllda ordinationer i journalsystem
- Uppföljning av avvikelser och statistik, mm
- Patient- och föräldraspecifik information

Sammanfattning

Arbetet med ePed stödjer en säkrare och bättre läkemedelsanvändning inom barnsjukvården i hela Sverige. Genom ett ständigt lärande, genom att synliggöra behandlingstraditioner och prioritering för fortsatt forskning utifrån barnsjukvårdens behov. Idag finns kortfattad substansspecifik information tillgänglig i alla journalsystem. En rimlighetkontroll som varnar för för låg och för hög dos finns tillgänglig för högriskläkemedel. Information i ePed uppdateras kontinuerligt utifrån evidens, erfarenhetsbaserad kunskap men också utifrån risker och avvikelser. Arbetet med ePed utgör ett unikt samarbete där experter från hela Sverige kan bidra och där kunskap och information sedan sammanställs och kvalitetssäkras av en central redaktion. ePed är ett kunskapscentrum men framför allt ett beslutsstöd för en säkrare läkemedelshandling i det patientnära arbetet.

Internationellt sett finns barnspecifika beslutsstöd men ePed är det enda beslutsstödet som ger detaljerat stöd både för läkare och sjuksköterskor i de olika patientnära momenten i läkemedelshandling. Det är också det enda stöd som binder samman information i olika medicintekniska utrusningar som behövs för en säker läkemedelsbehandling av barn (7, 8).

Referenser

1. Emanuel M, Rawlins M, Duff G et al. Thalidomide and its sequelae. *Lancet*. 2012;380:781-3.
2. O’Leary M, Krailo M, Anderson JR et al. *Children's Oncology G. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. Semin Oncol* 2008;35:484-93.
3. Kimland E, Nydert P, Odland V et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals: a nationwide study. *Acta Paediatr* 2012;101:772-8.

4. Olsson J, Kimland E, Petterson S et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care: a nationwide study. *Acta Paediatr* 2011;100: 1272-5.
5. Inera. Förstudien Kunskapsstöd vid läkemedelsordination till barn. SIL Inera 2014. Tillgänglig vid <https://www.inera.se/globalassets/tjanster/svenska-informationstjanster-for-lakemedel/projekt-och-forstudie-kunskapsstod-vid-lakemedelsordination-till-barn.pdf>. Anropad 190403.
6. SIL (Svenska Informationstjänster för läkemedel) Inera. Tillgänglig vid <https://www.inera.se/tjanster/sil/svenska-informationstjanster-for-lakemedel/#6912cpcp-ap5e-4183-8cea-7a99918p527c>. Anropad 190403.
7. Omar A, Ellenius J, Lindemalm S. Evaluation of electronic prescribing decision support system at a tertiary care pediatric hospital: the user acceptance perspective. *Stud Health Technol Inform* 2017;234:256-61.
8. Nydert P, Vég A, Bastholm-Rahmner P et al. Pediatricians' understanding and experiences of an electronic clinical decision support-system. *Online Journal of Public Health Informatics* 2017;9:e200.

Kapitel 14.

Läkemedelsdosering vid nedsatt njurfunktion

Ingegerd Odar-Cederlöf, Anders Helldén, Staffan Rosenborg

Patienter med nedsatt njurfunktion behöver tillföras läkemedel av mångahanda slag. I slutet av 60-talet var kunskaperna härom begränsade. Patienterna behövde behandling av exempelvis hjärtsvikt, hypertoni, infektioner, smärta och oro. Läkemedels farmakokinetik var väsentligen outforskad. Man ordinerade en tredjedel till en halv dygnsdos av läkemedel med renal utsöndring eller ökade dosen tills biverkningar uppträdde och sänkte den då (1).

Med farmakokinetikens framväxt kunde dosering vid nedsatt njurfunktion beräknas. En av pionjärerna var Dettli som konstruerade diagram och formler för att nå önskad plasmakoncentration relaterad till njurfunktionen (2). Njursjuka patienter bör ha samma plasmakoncentration av farmakologiskt aktiva medel som njurfriska (3). Följande formel användes för beräkning av koncentrationen under behandling med **upprepade doser**

$$C_{ss} = \frac{\text{biotillgänglighet} \times \text{dos}}{\text{clearance} \times \text{doseringsintervall}} \quad \text{eller} \quad C_{ss} = \frac{F \times D}{Cl \times \tau}$$

C_{ss} är medelplasmakoncentrationen vid steady state, clearance är plasmaclearance för läkemedlet (från $V \times k$), D är dos och τ är doseringsintervall.

Efter fyra till fem plasmahalveringstider uppnås steady state. Då man önskar snabb effekt, kan (fulldos) eller laddningsdos ($D_0 = C \times V_d$) ges initialt, följd av lägre underhållsdos, förlängd dosintervall eller en kombination av båda vid underhållsbehandling.

Läkemedels plasmakoncentration och TDM (therapeutic drug monitoring)

Digitalisglykosider var en förhärskande grupp av läkemedel. Digoxin utsöndras till stor del via njurarna, har en smal terapeutisk bredd och kräver dosreduktion vid nedsatt njurfunktion för att undvika biverkningar som kan bli livshotande. Digoxin var ett av de första medel som analyserades i serum och ett terapeutiskt koncentrationsintervall togs fram. Vid lång tids behandling kan dosen behöva sänkas till följd av minskande njurfunktion. Digoxinintoxikation var tidigare en vanlig orsak till inläggning på sjukhus. Digoxin används i mindre utsträckning nu, men fortfarande blir patienter överdoserade, särskilt äldre.

Digitoxin metaboliserades delvis till aktiva metaboliter och hade en långsam elimination. Digitoxin kunde snart också analyseras i plasma och kunde användas vid lätt och måttlig njursvikt. Medlet avregistrerades 2002.

Hypertoni åtföljer ofta njursjukdomar. Tidigare använda antihypertensiva medel såsom vasodilatantia, metyldopa, guanetidin och betanidin är nu avregistrerade och klonidin finns enbart för parenteralt bruk.

Litium kunde tidigt analyseras i plasma och TDM blev en viktig del av behandlingen. Eliminationen sker via njurarna och diuretika kan interagera. Tubulära skador kan uppträda vid lång tids behandling med litium i form av avtagande förmåga att koncentrera urinen, troligen dosberoende. Skador på glomeruli med njursvikt är sällsynta. Litiums terapeutiska intervall har sänkts successivt.

Allt fler läkemedel kunde analyseras i plasma och ställde krav på metoden. I Storbritannien hade

man observerat allvarliga CNS-biverkningar av morfin hos patienter med sänkt njurfunktion på intensivvårdsavdelningar. Juliette Säwe och Ingegerd Odar-Cederlöf kunde med god metodik visa att patienter med nedsatt njurfunktion hade normala halter av morfin, men höga halter av metaboliterna morfin-3-glukuronid och morfin-6-glukuronid, som utsöndras långsamt via urinen vid nedsatt njurfunktion (4, 5).

Som blivande invärtesmedicinare påbörjade jag (IOC) min tjänstgöring på en avdelning där även njurpatienter vårdades, och som leddes av docent Sten Kistner. Jag undrade vad som hände med de läkemedel som vi gav dessa patienter nästan utan njurfunktion. På avdelningen fanns en uremisk patient med epilepsi behandlad med fenytoin, men som trots detta fick täta krampanfall. Folke Sjöqvist, som var konsult vid medicinkliniken föreslog att vi skulle bestämma plasmakoncentrationen av fenytoin. Den var för låg och rekommendationen blev att fördubbla dosen. Försiktigtvis ökade jag med halva dosen. Senare prov visade fortfarande för låg fenytoinhalt – homeopati enligt Folke Sjöqvist. Jag opponerade mig eftersom patienten blivit fri från kramper. Det visade sig att proteinbindningen av fenytoin i plasma var sänkt och den fria fraktionen var betydligt högre än normalt. Den fria, farmakologiskt aktiva koncentrationen, var emellertid lika hög som hos en patient med normal proteinbindning vid terapeutisk plasmakoncentration. Detta stämde väl med det goda kliniska resultatet (6).

För att bekräfta vår iakttagelse samlade IOC prover från 15 patienter med uremi graderad efter en fem-gradig skala. Proteinbindningen av fenytoin undersöktes av Marcus Reidenberg, en amerikansk gästforskare, och befanns vara låg. Den fria fraktionen korrelerade väl med den kliniska bedömningen (7). En farmakokinetisk studie i samarbete med Olof Borgå visade att samma dos Epanutin® (i.v. fenytoin) till uremiska patienter och friska personer gav likartad plasmakoncentration av fritt fenytoin men olika totalkoncentrationer (8). Således bör man hos patienter med njursvikt bestämma även den fria koncentrationen av fenytoin alternativt beräkna den från algoritm.

Vi undrade över mekanismen bakom den nedsatta proteinbindningen av sura läkemedel, dit fenytoin, salicylsyra och warfarin hör. Den förklarades inte av albuminets plasmakoncentration. I samarbete med Olof Borgå och Ingvar Sjöholm fann vi nedsatt affinitet till bindningsställen som var delvis blockerade av ansamlade endogena ämnen. Uremiskt albumin kunde *in vitro* behandlas så att bindningsförmågan förbättrades, men inte förrän albuminet behandlats i sur miljö kunde bindningsförmågan återställas.

Patienter som genomgick njurtransplantation fick en snabb förbättring av förmågan att binda fenytoin och warfarin de första 4-6 dagarna efter operationen sannolikt till följd av reversibelt bundna ämnen. De följande 8 dagarna inträdde en långsammare och lägre återgång av bindningsförmågan sannolikt beroende på irreversibelt bundna ämnen som krävde bildning av nytt albumin.

Patienter med njursvikt kan ha inflammation t.ex. till följd av samtidig infektion, reumatoid artrit eller vaskulit. Vi fann att proteinbindningen av de basiska läkemedlen propranolol och klorpromazin var högre hos dessa än hos okomplicerade uremipatienter och friska personer och likaså hos patienter med Mb Crohn och reumatoid artrit. Serumkoncentrationen av bärarproteinet alfa 1-acidoglykoprotein eller orosomuroid var avgörande, ju högre halt desto lägre fri fraktion av läkemedlet (9).

Några praktiska synpunkter på aktuella läkemedel

Läkemedelsboken har spelat en stor roll för rationell läkemedelsbehandling sedan 1977. Mellan åren 1979 och 2002 innehöll den ett kapitel om läkemedelsdosering vid nedsatt njurfunktion (10). Detta kapitel har sedan utkommit i 11 reviderade upplagor fram till 2002. En lärobok om njursjukdomar har innehållit kapitel om läkemedelsbehandling vid nedsatt njurfunktion (11).

Kardiovaskulära medel

Furosemid har stor terapeutisk bredd och lämpar sig väl vid nedsatt njurfunktion. Det kan ges även vid svårt nedsatt njurfunktion och då i högre doser upp till 500 mg dagligen. Tiazider däremot har sämre effekt. Spironolakton medför risk för hyperkalemi särskilt vid kreatininclearance <30 ml/min. ACE hämmare och AII-receptorblockerare är effektiva medel men kräver kontroll av hyperkalemi.

Medel mot infektionssjukdomar

Penicilliner utsöndras renalt och har stor terapeutisk bredd. Höga doser kan medföra intoxicationstillstånd vid njursvikt.

Aminoglykosider är viktiga att följa med plasmakoncentrationsbestämningar. Aminoglykosider kan vara nefro- och ototoxiska vid för höga koncentrationer eller när behandlingstiden överstiger två veckor.

Cefalosporiner, tienamyciner, kinoloner, monobaktamer, karbapenemer och vancomycin har betydande renal utsöndring. Det senare bör doseras efter plasmakoncentrationsbestämningar. Övriga bör ges i reducerad dos från GFR < 50 ml/min. Cefalosporiner kan medföra allmänpåverkan vid dosering som inte är anpassad till njurfunktionen, något som inträffar då äldre patienter fortsätter med oförändrad begynnelse-dos. Patienter drabbas då av förvirring och nedsatt sensorium, biverkningar som avtar vid dosanpassning.

Vi behandling av urinvägsinfektioner gäller det att uppnå terapeutiska koncentrationer i urinen utan att plasmakoncentrationerna blir toxiska. Ampicillin, norfloxacin och trimetoprim lämpar sig väl. Nitrofurantoin däremot ger i normaldos urinkoncentrationer som understiger MIC-värden för flertalet urinvägspatogena mikroorganismer vid kreatininclearance < 40 ml/min. Biverkningar kan ändå uppträda p.g.a. förhöjda systemiska koncentrationer.

Övriga medel

Gabapentin och pregabalin används nu mest mot neuropatisk smärta. De utsöndras väsentligen oförändrade via njurarna och kan mätas i plasma. Dosreduktion rekommenderas redan från kreatininclearance 80 ml/min. Biverkningar omfattar ataxi, tremor och koma vid oförändrad dosing vid nedsatt njurfunktion.

NSAID skall användas med stor försiktighet vid nedsatt njurfunktion, i lägsta möjliga dos och kortast möjliga tid. Biverkningar omfattar försämrad njurfunktion, vätskeretention, hjärtsvikt, blödande ulcus och förhöjt blodtryck.

Perorala antidiabetika, metformin och glibenklamid bör undvikas vid kreatininclearance < 35 ml/min. p.g.a. ökad risk för laktatacidos och för långvarig hypoglykemi.

Oxazepam glukuronideras och metaboliten kan nå förhöjda plasmakoncentrationer. Det kan leda till enterohepatisk recirkulation och åtföljande dagtrötthet.

Aktiva metaboliter

Under min (AH) tid som njurmedicinare utvecklade en patient som tränade för peritonealdialys misstänkt herpes zoster (var en kutan HSV-infektion) och behandlades med aciklovir (ACV) i sänkt dos anpassad till njurfunktionen. Då data om ACV-koncentrationer hos peritonealdialyspatienter var sparsamma beslöts att följa koncentrationerna i serum och dialysvätska dagligen under behandlingstiden. På andra dagen kom inte patienten till avtalad tid. Vid telefonkontakt var patienten mycket trött och berättade att han upplevt en personlighetsförändring redan efter andra tabletten. På natten efter tredje tabletten hade han utvecklat skrämmande synhallucinationer så fort han stängde ögonen samt kraftig tremor. Patienten slutade självmant med ACV och förbättrades.

Plasmakoncentrationen av ACV var något hög, men kunde inte förklara symptomen. Orsakerna var länge okända men en genomgång av liknande fall visade att ACVs huvudmetabolit 9-karboximetoximetylguanin (CMMG) var förhöjt hos alla drabbade patienter. Vi hittade symptom som konfusion, hallucinationer, tremor, somnolens och i svåra fall koma och i enstaka fall död hos patienter med njursvikt. Vi fann en stark korrelation mellan symptom och höga koncentrationer av CMMG (12). Metoden är numera en akutanalys vid Farmakologiska laboratoriet vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge och används för att skilja mellan symptom från den infektion man behandlar och biverkningar från själva behandlingen. Laboratoriet i Huddinge är ett av få laboratorier i världen som analyserar både ACV och CMMG.

Vid successivt sjunkande njurfunktion ökar risken för ansamling av reaktiva och toxiska metaboliter. I dessa fall kan läkemedel med vanligen milda biverkningar innebära en risk för den akut eller kroniskt njursjuka patienten.

Ett annat sådant medel är det smärtstillande läkemedlet tramadol som även har en viss antidepressiv effekt. Hos äldre med nedsatt njurfunktion kan tramadols metaboliter ackumuleras vid för hög dos och orsaka förvirring, ostadighet m.fl. biverkningar som kan leda till fall och frakturer (13). Ett annat exempel är den ovan beskrivna metabolismen av morfin vars metaboliter orsakar CNS-biverkningar (4).

Det är sannolikt att ett flertal symptom hos gravt njursjuka läkemedelsbehandlade patienter beror på aktiva metaboliter, som vi ännu inte känner halterna av eller känner till. Detta område kan med fördel studeras med nya analysmetoder som högupplösande masspektrometri.

Skattning av njurfunktionen hos äldre patienter

Det är väl känt att njurfunktionen sjunker med stigande ålder. Det är därför viktigt att skatta njurfunktionen hos äldre, inte bara med ett enkelt kreatininvärde, utan beräkna njurfunktionen och anpassa läkemedelsbehandlingen därefter. Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, betonar att absolut och inte kroppsytenormerad njurfunktion ska användas för läkemedelsdosering (14). Vi skapade därför ett beslutsstöd i datajournalen anpassat för primärvården för dosering vid nedsatt njurfunktion (15). Sedan några år tillbaka har detta beslutsstöd ersatts av en databas utvecklad i Finland, men översatt och anpassad till svenska förhållanden (16). Expertrådet för medicinska njursjukdomar kvalitetsgranskar texterna. Systemet skattar automatiskt patientens njurfunktion, vilket bidrar till att öka medvetenheten om att dosanpassning kan behövas. Vi har i en nyligen publicerad studie på äldre inlagda patienter på en geriatrisk klinik visat att den gamla Cockcroft-Gaultformeln korrelerar bäst till iohexolclearance (17).

Utbildning

Undervisning är ett av kärnuppgifterna för Klinisk farmakologi, så även inom området dosanpassning vid nedsatt njursjukdom. Kliniska farmakologer undervisar återkommande för såväl sjuksköterskor, allmänläkare, specialläkare och läkarstudenter, både inom ramen för Karolinska Institutet och Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd.

Framtiden

Njurfunktionen avtar med stigande ålder och med ökande andel äldre patienter blir det viktigt för flertalet läkare att kunna dosanpassa läkemedel efter njurfunktionen. Som allmän regel gäller att vid kreatininclearance <60 ml/min kan dosanpassning behövas och vid <30 ml/min överväga dosreduktion eller undvika vissa medel.

Speciell farmakokinetisk dokumentation kan behövas särskilt kring

1. Sambandet mellan njurfunktion och läkemedelsclearance
2. Detta gäller även för vissa läkemedelsmetaboliter
3. Farmakologisk aktivitet och biverkningspotential hos metaboliterna bör vara kända om de når högre plasmakoncentrationer än hos njurfriska
4. Läkemedlets bindning till plasmaproteiner bör vara utredd om de påverkar tolkningen av plasmakoncentrationsdata.
5. Läkemedlet bör ha dokumenterat god absorption även vid njursvikt.
6. Dos-koncentrations-effektstudier bör ha utförts på patienter med njursvikt (17).

Ett särskilt farmakoterapeutiskt problem gäller patienter med olika typer av extrakorporeala behandlingar. En betydande utveckling har skett på senare år och där gamla farmakokinetiska studier inte längre är valida p.g.a. mer högermeabla filter och alltmer frekvent användning av hemofiltration och hemodiafiltration såväl vid intermittent dialysbehandling som vid kontinuerliga behandlingar på intensivvårdsavdelningar. Ett tätt samarbete mellan kliniker och klinisk farmakologi krävs för att optimera läkemedelsbehandlingen inom den högspecialiserade vården.

Referenser

1. Pharmaconomia Svecica med synonymregister NOM 4. Utgiven av Sveriges läkarförbund. Uppsala: Almqvist & Wiksells Boktryckeri AB: 1967
2. Dettli L. Elimination kinetics and dosage adjustment of drugs in patients with kidney disease. Progr Pharmacol. Stuttgart-New York: Gustav Fischer Verlag: 1977;1:1-34
3. Dettli L. Individualization of dosage in patients with renal disease. Med Clin North Am 1974; 58:977-85
4. Säwe J, Svensson J-O, Odar-Cederlöf I. Kinetics of morphine in patients with renal failure. Lancet 1985; 8448:211.
5. Säwe J, Odar-Cederlöf I: Kinetics of morphine in patients with renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1987;32:377-83.
6. Odar-Cederlöf I, Lunde P, Sjöqvist F. Abnormal pharmacokinetics of phenytoin in a patient with uremia. Lancet 1971;2:831-2.
7. Reidenberg MM, Odar-Cederlöf I, von Bahr C et al: Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylmipramine in plasma from patients with poor renal function. N Engl J Med 1971;285:264-7.
8. Odar-Cederlöf I, Borgå O. Kinetics of diphenylhydantoin in uraemic patients: consequences of decreased plasma protein binding. Eur J Clin Pharmacol 1974;7:31-7.

9. Piafsky K, Borgå O, Odar-Cederlöf I et al. Increased plasma protein binding of propranolol and chlorpromazine mediated by disease- induced elevations of plasma alfa-acid glycoprotein. *N Engl J Med* 1978;299:1435-9.
10. Andersson P, Odar-Cederlöf I. Läkemedel vid nedsatt njurfunktion. Läkemedelsboken. Stockholm: Apoteksbolaget; 1979; 887-98.
11. Odar-Cederlöf I, Sjöqvist F. Läkemedelsbehandling vid njursjukdom, kap 18 i Njurmedicin (red Bucht H). Stockholm: Almqvist & Wiksell. 1982. ISBN 91-20-0619.
12. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1135-41.
13. Helldén A, Bergman U, von Euler M et al. Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency ward: A retrospective study. *Drugs & Aging* 2009;26:595-606
14. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. EMA/CHMP/83874/2014. Tillgänglig vid https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf. Anropad 190404
15. Helldén A, Al-Aieshy F, Bastholm-Rahmner P et al. Development of a computerized decision support system for renal risk drugs targeting primary healthcare. *BMJ Open* 2015;5:e006775.
16. Shemeikka T, Bastholm-Rahmner P, Elinder CG et al. A health record integrated clinical decision support system to support prescriptions of pharmaceutical drugs in patients with reduced renal function: design, development and proof of concept. *Int J Med Inform* 2015;84:387-95.
17. Helldén A, Bergman U, Odar-Cederlöf I. The importance of correct estimate of renal function for drug treatment in hospitalized elderly, women in particular: A prospective observational study. *Clin Nephrol* 2019;91:254-64.

Kapitel 15.

Geriatrisk farmakoterapi

Johan Fastbom, Pauline Raaschou

Läkemedelsbehandling av äldre – en grannliga uppgift

Läkemedelsbehandling av äldre personer kräver särskild kunskap och hänsyn. Kroppsliga förändringar på grund av ålder och sjukdom leder till förlängda och förstärkta effekter av många läkemedel och därmed risk för biverkningar och andra läkemedelsproblem. Användning av många läkemedel – ofta benämnd polyfarmaci eller multimedcinering – som är vanligt hos äldre, utgör också en betydande riskfaktor för bland annat biverkningar och läkemedelsinteraktioner. Särskilt utsatta för detta är de sköra äldre som på grund av hög ålder, sviktande funktioner och sjukdom också är mest känsliga för läkemedel (1).

En alltmer omfattande läkemedelsanvändning hos äldre

De första undersökningarna av äldres läkemedelsanvändning i Sverige gjordes i mitten av 70-talet i den s.k. H70-studien – en befolkningssstudie av 70-åriga män och kvinnor i Göteborg, som pågick åren 1971 till 1988 (2). Då studiedeltagarna var 75 år beräknades de ha cirka 3,5 läkemedel/person (3). En liknande siffra uppmättes vid starten av Kungsholmsprojektet – en stor populationsbaserad studie av personer 75 år och äldre i Stockholm 1987-2000 (4).

Från slutet av 80-talet ökade äldres läkemedelsanvändning påtagligt. Mellan 1992 och 2002 ökade andelen äldre med fem eller fler läkemedel – en ofta använd definition på polyfarmaci – från 18% till 42% (5). År 2002 rapporterades det genomsnittliga antalet läkemedel per person vara så högt som 10 hos äldre i särskilt boende och hos multisjuka äldre (6-7).

Olämplig läkemedelsanvändning var också vanlig hos äldre vid den tiden. I en större registerbaserad studie av äldre på sjukhem (6) visades exempelvis, att nära var sjätte äldre hade långverkande lugnande medel och sömnmedel, som bl.a. är förknippade med ökad risk för dagtrötthet, kognitiva störningar och fall. En av fem patienter använde antikolinerga läkemedel, som är benägna att orsaka kognitiva störningar och förvirring, och mer än var fjärde var ordinerad tre eller fler olika psykofarmaka samtidigt.

Socialstyrelsens påbörjade sitt arbete kring äldre och läkemedel redan i mitten av 90-talet, med den s.k. Sjukhemsstudien, i samarbete med dåvarande Apoteksbolaget (8-9), då bland annat läkemedelsgenomgångar prövades som ett sätt att åtgärda brister i läkemedelsanvändningen. Därefter följde ett antal rapporter som beskrev och definierade problemen med den alltmer omfattande läkemedelsanvändningen hos äldre (10-14), och som bidrog till att öka uppmärksamheten kring ämnet, både i vården och hos allmänheten.

Socialstyrelsens indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre

År 2000 fick Socialstyrelsen i uppdrag av regeringen att ta fram ”*kvalitetsindikatorer för läkemedelsanvändningen*”. Arbetet inriktades på äldre, där problemen ansågs vara som störst, inspirerat av de s.k. ”*explicit criteria*” som i slutet av 90-talet hade utvecklats i USA och Kanada (15-16). Grunden utgjordes av ett urval av dessa kriterier, tillsammans med svenska rekommendationer från bland annat Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, och SBU. Syftet var att utarbeta inte bara indikatorer som definierar olämplig läkemedelsanvändning, utan också

”positiva” indikatorer som mäter hur väl behandlingen av äldre följer aktuella rekommendationer. Rapporten *”Indikatorer för utvärdering av kvaliteten i äldres läkemedelsterapi”* publicerades första gången 2004 och har därefter utkommit i två reviderade versioner, 2010 och 2017, under namnet *”Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre”* (17-18). Indikatorerna delas in i:

- Läkemedelsspecifika – som beskriver kvalitet med avseende på val av preparat, behandlingsregim, dosering, hur läkemedel kombineras, läkemedel vars effekt och biverkningar är beroende av njurfunktionen samt läkemedel som bör omprövas vid misstanke om vissa viktiga biverkningar.
- Diagnosspecifika – som beskriver vad som är rationell, irrationell och olämplig/riskfylld läkemedelsanvändning vid tretton vanliga diagnoser hos äldre: hypertoni, kronisk ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, typ2-diabetes, gastroesofageal refluxsjukdom och ulcussjukdom, urinvägsinfektion, smärta, demens, depression, sömnstörning, strokeprofylax vid förmaksflimmer samt osteoporos.

Vid den senaste revideringen tillfogades ett nytt indikatorområde *”Indikatorer för läkemedel i relation till andra aspekter på hälsa och sjukdom”*, där indikatorn *”3.1 Läkemedel och allvarliga biverkningar”* presenterar checklistor som kan användas för att identifiera, och på sikt förebygga, läkemedelsbiverkningar som leder till akut inläggning på sjukhus av äldre.

Målet med indikatorerna är både att ge stöd för förbättrad kvalitet i äldres läkemedelsterapi, vid exempelvis läkemedelsförskrivning och läkemedelsgenomgångar, och att fungera som uppföljningsinstrument.

Hur har indikatorerna använts i vården?

När detta kapitel skrivs har det gått 14 år sedan Socialstyrelsens indikatorer för god läkemedelsterapi publicerades för första gången. De har genom åren mottagits väl i vården och har idag en rad olika tillämpningar.

År 2006 genomförde Sveriges läkemedelskommittéer en *”nationell kraftsamling kring äldres läkemedelsanvändning”*. Ett av de tre huvudmålen med satsningen var *”Att medverka till att Socialstyrelsens kvalitetsindikatorer vid läkemedelsbehandling av äldre får ett genomslag i vården”*. Den resulterade bland annat i utbildningsinsatser för vårdpersonal, och bidrog till att öka intresset för frågan hos läkemedelskommittéerna.

Stöd för läkemedelsbehandling av äldre

Kort efter publiceringen av indikatorerna 2004, tog Örebro läns landsting fram en ”lathund” för äldre och läkemedel, med en sammanfattning av det viktigaste kring läkemedel som bör undvikas eller användas med försiktighet till äldre. Liknande lathundar, utformade som kort eller enkla foldrar att ha i fickan, har sedan tagits fram i flertalet landsting. De flesta landstingen har också utarbetat rekommendationer kring äldre och läkemedel, som till stora delar bygger på indikatorerna.

Indikatorerna används idag i viss utsträckning också i IT-baserade beslutsstöd. Bland annat har indikatorn *”Preparat som bör undvikas om inte särskilda skäl föreligger”* implementerats i Svenska Informationstjänster för Läkemedel (SIL), som de flesta patientjournalssystem är anslutna till.

Läkemedelsgenomgångar

Socialstyrelsens indikatorer används sedan många år tillbaka vid läkemedelsgenomgångar, som ett viktigt instrument för att på ett strukturerat sätt identifiera potentiella läkemedelsrelaterade problem (LRP), såsom användning av olämpliga läkemedel och läkemedelskombinationer, och riskfylld/kontraindicerad behandling vid vissa sjukdomar.

Nationella, regionala och lokala mätningar

Sedan 2006 publicerar Socialstyrelsen årligen olika typer av *Öppna jämförelser*, där jämförelser görs mellan landets 21 landsting och regioner (19). Bland de indikatorer som funnits med sedan starten, finns ett urval av läkemedelsindikatorer som kan tillämpas på registerdata.

Några indikatorer används också för mätningar, på kommun- och stadsdelsnivå, bl.a. i den s.k. *Äldreguiden* som riktar sig till äldre och deras anhöriga som stöd inför val av hemtjänst eller äldreboende.

Slutligen tillämpades under åren 2011-2014 ett antal indikatorer i de månatliga mätningar som gjordes inom ramen för överenskommelsen mellan regeringen och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) om arbetet för en förbättrad kvalitet och en mer sammanhållen vård av och omsorg om de mest sjuka äldre. Dessa mätningar har fortsatt efter denna satsning och redovisas nu i SKL:s *PrimärvårdsKvalitet*, ett nationellt system för kvalitetsdata i primärvården, som bl.a. ger stöd för vårdcentralerna att följa upp och förbättra sitt arbete.

Initiativ från pensionärsorganisationer

Pensionärsorganisationerna SPF och PRO i samarbete med Apoteket AB, driver sedan 2009 satsningen *Koll på läkemedel* som syftar till att utbilda och stödja pensionärer så att de själva kan agera för en bättre läkemedelsbehandling (www.kollpalakemedel.se). I satsningen presenteras årligen mätningar på kommunnivå, med två av Socialstyrelsens indikatorer som återspeglar polyfarmaci och olämpliga läkemedel. Man har också lanserat ”*Olämpliga listan*”, som vänder sig till äldre, och bygger på indikator 1.1, ”*Preparat som bör undvikas om inte särskilda skäl föreligger*”.

Föreskrifter om läkemedelsgenomgångar

År 2012 publicerade Socialstyrelsen en ändring av läkemedelshanteringsföreskriften, innehållande ett nytt kapitel om läkemedelsgenomgångar med krav på att de ska erbjudas till personer som är 75 år eller äldre och har fem eller fler läkemedel (20).

I föreskriften delas läkemedelsgenomgångarna in i enkla och fördjupade. Den enkla läkemedelsgenomgången ska genomföras vid besök hos läkare i öppen vård, inskrivning i slutenvård, påbörjad hemsjukvård, inflyttning i särskilt boende, samt vid, eller vid misstanke om, LRP. Den omfattar en genomgång av patientens läkemedel för att kunna upprätta en aktuell läkemedelslista, och en bedömning av om läkemedelsbehandlingen är ändamålsenlig och säker. Om man upptäcker LRP ska dessa om möjligt åtgärdas då. Om det efter den enkla genomgången kvarstår LRP eller misstankar om sådana, ska en fördjupad läkemedelsgenomgång genomföras. Den är mer omfattande och liknar den ”klassiska” genomgång som sedan många år tillbaka har tillämpats i äldrevården. Socialstyrelsen har givit ut en vägledning som beskriver dessa åtgärder i mer detalj, och ger stöd i arbetet med läkemedelsgenomgångar (20), samt en webbutbildning ”Läkemedelsgenomgångar för äldre” (www.kunskapsguiden.se).

Äldrefarmakologi inom Läkemedelskommittésystemet

Parallellt med de nationella ansträngningarna har arbetet att förbättra äldres läkemedelsbehandling drivits inom läkemedelskommittéerna i landets sjukvårdsregioner. Läksak (Läkemedelsakkunniga, sedermera Stockholms läns läkemedelskommitté) bildades 1992, då intresset för de specifika problemen med äldres läkemedelsbehandling fortfarande var relativt begränsat både nationellt och internationellt. Läksak prioriterade tidigt äldrefrågorna. Utbildningar och lathundar skapades för hantering av läkemedel vid äldreboenden. Speciella ”arbetsgrupper” kring äldre och läkemedel initierades av äldreutskottet och geriatrikgruppen (se nedan) och stort arbete lades ner på att föra in äldrefrågor i de tidiga läkemedelsstrategier som SLL antog. Den ”nationella kraftsamling kring äldres läkemedelsanvändning” som genomfördes av Sveriges läkemedelskommittéer 2006, resulterade bland annat i utbildningsinsatser för vårdpersonal, och bidrog till att öka intresset för frågan hos läkemedelskommittéerna.

Expertgruppen för äldres läkemedelsbehandling bildades inom läkemedelskommittésystemet mot slutet av 90-talet och hade då som primär uppgift att fokusera på rekommendationer och fortbildning kring kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom. Det så kallade äldreutskottet tillkom så småningom för att driva bredare frågor om äldres läkemedelsbehandling inklusive frågor om praktisk läkemedelshantering, samordning mellan kommun och landsting och fortbildning. Kunskapsstöd såsom ”Äldreknappen” i janusfönstret skapades och det första egna avsnittet för äldres läkemedelsbehandling i Kloka Listan tillkom på gemensamt initiativ från äldreutskottet och expertgruppen. År 2007 avvecklades äldreutskottet och uppdraget för expertgruppen (nu expertråd) kom att inkludera alla terapiområden, inte bara demens.

Intresset för äldres läkemedelsbehandling stärktes således under 2000-talet och det fanns en tydlig växelverkan mellan arbetet på nationell nivå och inom läkemedelskommittésystemet. Den successiva expansionen av äldreavsnittet i Kloka Listan speglar på sätt och vis den utveckling som skedde. År 2001 hade geriatrik farmakologi en rubrik och två rader om Alzheimers sjukdom under avsnittet om Parkinsons sjukdom. 2005 tillkom för första gången ett eget avsnitt (”Äldre och läkemedel”) i Kloka Listan. År 2007 introducerades den första kolinesterashämmaren på Kloka Listan, 10 år efter godkännandet.

Geriatriner och kliniska farmakologer har hela tiden arbetat tillsammans och drivit på för att öka kvaliteten i äldres läkemedelsbehandling med läkemedelskommittén som plattform. Ordförandeskapet har växlat mellan geriatrik och klinisk farmakologi. Ett exempel på den samsyn som tidigt fanns kring problemen, samt möjligheterna till förbättringsarbete, var viljan att skapa gemensam undervisning för läkarstudenter. Sedan mitten av 2000-talet samundervisar klinisk farmakologi och geriatrika kliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset, under en kursvecka vid läkarprogrammet. Detta samarbete har utvecklats och fortsätter även idag, år 2018.

Hur har äldres läkemedelsanvändning förändrats under de senaste åren?

Sedan de första mätningarna gjordes i läkemedelsregistret 2005, syns tydliga tecken på förbättringar i äldres läkemedelsanvändning. Bland annat redovisar Socialstyrelsens rapport *Utvecklingen inom patientsäkerhetsområdet 2017* (21) att användningen av olämpliga läkemedel, NSAID och antipsykotika minskat med 53%, 51% resp. 43% hos äldre ≥ 75 år under 2005–2016. Liknande resultat har rapporterats i en svensk farmakoepidemiologisk studie (22), där författarna konkluderar att *“prescribers appear to be more likely to change their prescribing patterns for the elderly than previously assumed”*.

Denna gynnsamma utveckling är sannolikt resultatet av en kombination av olika åtgärder, som troligtvis är nödvändig för att åstadkomma en bestående förbättring i äldres läkemedelsanvändning (23). Tydliga nationella riktlinjer är en förutsättning för att kunna arbeta regionalt och lokalt med att förändra och förbättra läkemedelsanvändning. Socialstyrelsens mångåriga arbete för en bättre läkemedelsanvändning hos äldre är en stark kraft som varit nödvändig för det förbättringsarbete som utförts inom landets läkemedelskommittéer.

Framtida utmaningar

Utvecklingen av äldres läkemedelsanvändning de senaste tio åren tyder på att läkarna har blivit relativt bra på att undvika uppenbart olämplig eller riskfylld läkemedelsbehandling av äldre. Samtidigt ökar dock äldres läkemedelsanvändning i sin helhet, vilket kan förklaras av en successivt tilltagande förskrivning av läkemedel mot somatiska (kroppsliga) sjukdomar och tillstånd, såsom blodfettsänkande läkemedel, hjärt-kärl-läkemedel och protonpumpshämmare (24). Många av dessa läkemedel är mycket potenta och kan i vissa fall ge biverkningar som är så pass allvarliga att de föranleder akut inläggning på sjukhus (25). Värden står alltså inför en ny utmaning; en ökande användning av läkemedel som är rekommenderade vid behandling av många av de sjukdomar som drabbar äldre, men som också utgör en betydande risk för läkemedelsproblem. Det fortsatta arbetet för en god kvalitet och säkerhet i äldres läkemedelsbehandling kommer således inte längre i huvudsak handla om att ”rensa läkemedelslistor” d.v.s. avsluta olämplig eller riskfylld behandling, utan att individuellt för den enskilda patienten göra en omsorgsfull avvägning mellan nytta och risk för olika, ofta viktiga och rekommenderade, behandlingar.

I takt med att man åldras friskare blir det mindre meningsfullt att tala om ”äldre” som en homogen grupp i behov av särskilt anpassad läkemedelsterapi. I stället används inom geriatriken allt oftare begrepp som ”*frailty*” eller ”*unsuccessful ageing*”. Begreppet frailty, eller ”skörhet” på svenska, användes första gången på 70-talet. Fortfarande saknas en tydlig definition av skörhet men oftast ingår ofrivillig viktnedgång, låg fysisk förmåga, beroende av hjälp med dagliga aktiviteter, självupplevd dålig hälsa, kognitiv svikt och polyfarmaci. Förväntad överlevnad är sällan mer än 2-3 år. Även om skörhet kliniskt betraktas som en fenotypisk beskrivning av en individ, finns vissa belägg för en tydlig patofysiologi som inkluderar proinflammatoriska cytokiner, nedsatt produktion av anabola hormoner, och dysregulation av koagulation och blodbild (26-27). Sannolikt kommer ”frailty/unsuccessful ageing” i framtiden mer att betraktas som en tydlig diagnos, vilket även kan få konsekvenser för läkemedelsbehandling av dessa patienter. Behandling av det ”patologiska” åldrandet kan i framtiden bli en möjlig arena för nya läkemedel, och i så fall en stor utmaning för kliniker och prioriterande myndigheter.

Referenser

1. Äldre och Läkemedel. J Fastbom. Liber AB. 2001, 2007.
2. Landahl S, Steen B. Drug consumption by 70-year-olds in Gothenburg. *Läkartidningen* 1975;72:5158-60.
3. Landahl S. Drug treatment in 70-82-year-old persons. A longitudinal study. *Acta Med Scand* 1987;221:179-84.
4. Giron MT, Claesson C, Thorslund M et al. J. Drug use patterns in a very elderly population. A seven-year review. *Clin Drug Inv* 1999; 17:389-98.
5. Haider SI, Johnell K, Thorslund M et al. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:643-53.

6. Olsson J, Bergman A, Carlsten A, et al. Quality of drug prescribing in elderly people in nursing homes and special care units for dementia: a cross-sectional computerized pharmacy register analysis. *Clin Drug Investig* 2010;30:289-300.
7. Gurner U, Fastbom J. Vaxholm 1:an Utvärdering av Turboprojektet i Vaxholm. *Rapporter/Stiftelsen Stockholms Läns Äldrecentrum* 2002:2.
8. Läkemedel på sjukhem. Socialstyrelsen följer upp och utvärderar. 1996;1
9. Claesson CB, Schmidt IK. Drug use in Swedish nursing homes. *Clin Drug Investig* 1998;16:441-52.
10. Kvaliteten på läkemedelsanvändningen hos äldre. Socialstyrelsen följer upp och utvärderar. 2000:8. Socialstyrelsen, 2001.
11. Socialstyrelsen. Läkemedel i användning - förändringar och tendenser - Kvartalsrapport 2002:2 - Tema: Läkemedelsanvändning hos äldre över 80 år.
12. Kvaliteten i äldres läkemedelsanvändning. KÄLLA-Projektet. En tillämpning av kvalitetsindikatorer för analys av läkemedelsanvändningen hos äldre med dosexpedition på kommunala äldreboenden i ett svenskt län. Socialstyrelsen 2004-131-24.
13. Socialstyrelsen. Läkemedelsbehandling inom äldrevarlden. Rapport från nationell tematisk verksamhetstillsyn. Socialstyrelsen 2004-109-16.
14. Socialstyrelsen. Uppföljning av äldres läkemedelsanvändning. Socialstyrelsen 2004-103-19.
15. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
16. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385-91.
17. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Socialstyrelsen 2010-6-29.
18. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre. Socialstyrelsen 2017-6-7.
19. Öppna jämförelser 2013 – Hälso- och sjukvård – Jämförelser mellan landsting. Socialstyrelsen 2013-12-1.
20. Läkemedelsgenomgångar för äldre ordinerade fem eller fler läkemedel. Socialstyrelsen 2013-3-18.
21. Utvecklingen inom patientsäkerhetsområdet 2017. Socialstyrelsen 2017-4-3.
22. Hovstadius B, Petersson G, Hellström L, et al. Trends in inappropriate drug therapy prescription in the elderly in Sweden from 2006 to 2013: assessment using national indicators. *Drugs Aging* 2014;31:379-86.
23. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging* 2009;26:1013-28.
24. Lägesrapport inom patientsäkerhetsområdet 2015. Socialstyrelsen 2015-4-1.
25. Läkemedelsorsakad sjuklighet hos äldre: kartläggning och förslag till åtgärder. Socialstyrelsen 2014-12-13.
26. De Martinis M, Franceschi C, Mont D et al. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006; 80:219-27
27. Leng S, Chaves P, Koenig K et al. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1268-71.

Kapitel 16.

Smärtbehandlingens utveckling

Anders Rane, Carl-Olav Stiller

Smärta är ett av många sjukdomars svåraste symtom för patienten och problematiskt att behandla. Den kliniska användningen av smärtstillande medel är en central uppgift inom många sjukdomsspecifika specialiteter liksom inom generalistspecialiteter såsom anesthesiologi och klinisk farmakologi. Utvecklingen inom klinisk smärtbehandling har varit stark inom vårt ämne genom nära konsultationskontakter och kliniskt forsknings-samarbete med andra specialiteter.

Vårt omfattande intresse för opiatforskning, både i terapeutiska situationer och i missbrukssammanhang ledde till ett givande samarbete med andra specialiteter och flera avhandlingsprojekt. Samarbetet var ofta centrerat kring kliniska problem som ibland blev utgångspunkten för fortsatta ”kedjepjekt”. Både i Huddinge och i Solna hade vi tidigt ett samarbete med smärtläkare och medverkade i olika kliniska smärtgrupper.

Det är inte möjligt att i ett kort kapitel redogöra för alla verksamheter inom rubrikens område. En del forskning kring smärtlindring vid ingrepp på nyfödda prematurer redovisas i kapitlet Läkemedelsbehandling av gravida kvinnor och barn (Kapitel 12). I det här kapitlet redovisar vi några av de viktigaste forskningsinsatserna under de senaste 40 åren.

Morfin peroralt i stället för parenteralt vid svår kronisk smärta

Tidiga konsultationer på 1970-talet från kirurgkliniken på dåvarande Huddinge sjukhus var inledningen till ett mångårigt forsknings-samarbete med flera doktorsavhandlingar. Vi blev kontaktade av bl a docent Ingolf Ljungdahl och docent Lars Kager, som ville ha hjälp med opiatbehandlingen av cancerpatienter med svår kronisk smärta. Täta morfininjektioner dygnet runt var en olägenhet både för patient och personal. I Socialstyrelsens rekommendationer konstaterades bl a att ”...*morfin inaktiveras i alltför hög grad vid peroral tillförsel för att denna administreringsform skall kunna användas. Morfin administreras därför parenteralt*” (1).

Vi ifrågasatte detta kategoriska påstående och ställde oss frågan om det var en dosfråga, dvs en fråga om låg biotillgänglighet (ofta betecknad F, ”*fraction of enteral dose bioavailable*”) som kunde kompenseras med större doser. Ett antal patienter ingick i kliniska behandlingsförsök med större eller stora doser peroralt morfin. Under loppet av några veckor eller månader kunde vissa patienter tack vare toleransutveckling komma upp i flera hundra mg per dag för att uppnå smärtlindring. Dessa doser skulle vara direkt dödliga för patienter utan tidigare exponering. I Fig 1 ses doseskaleringen hos fyra cancerpatienter med svåra kroniska smärtor. Dosen och dosbehovet ökade mellan 16 och 23 gånger under de 5 till 8 månader som patienterna följdes utan att de fördenskull visade tecken på psykiskt beroende eller missbruksbeteende. De första erfarenheterna publicerades bl a i Läkartidningen (2).

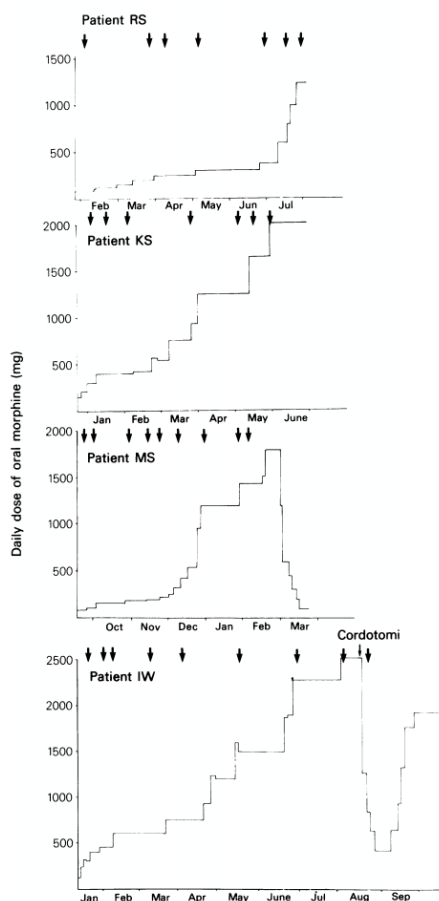
Detta ledde naturligt in på studier av morfins farmakokinetik vilket bl a resulterade i en avhandling av Juliette Säwe 1985. Biotillgängligheten var ca 0,30-0,69, dvs 30-69 % av peroral dos nådde systemcirkulationen (2). Eftersom morfins glukuronid i 6-position (M6G) har betydande analgetisk effekt studerade vi också blodkoncentrationer av M6G och huvud-metaboliten M3G (Fig 2).

Hos de sex patienterna i studien hade vi tillgång till leverbiopsier efter kirurgisk operation för *in vitro* studier av morfinmetabolismen. Bildningen av M3G och M6G i levern varierade stort men var direkt korrelerad till plasmakoncentrationerna *in vivo* (3).

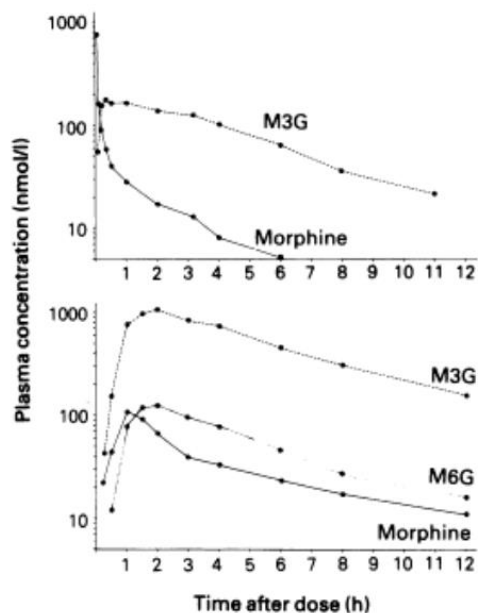
Parallellt med våra studier i Huddinge studerade Per Anderson m fl i Lars Boréus grupp i Solna ketobemidonets farmakokinetik med liknande fynd, 34 % oral biotillgänglighet (4).

En viktig klinisk fråga var huruvida den starka toleransutvecklingen vid längre behandling förklarades av förändringar i metabolisk kapacitet över tid. Vi kunde visa att så inte var fallet (5).

Studierna av behandling av svår kronisk smärta med morfin kunde inte påvisa en psykologisk beroendutveckling. Däremot var den fysiologiska toleransen stor och kunde vålla allvarliga problem vid avbrott i den regelbundna medicineringen. Detta bidrog väsentligt till att den nya strategin med peroralt morfin anammades och att läkemedelsindustrin lanserade fler och fler perorala beredningsformer på marknaden.



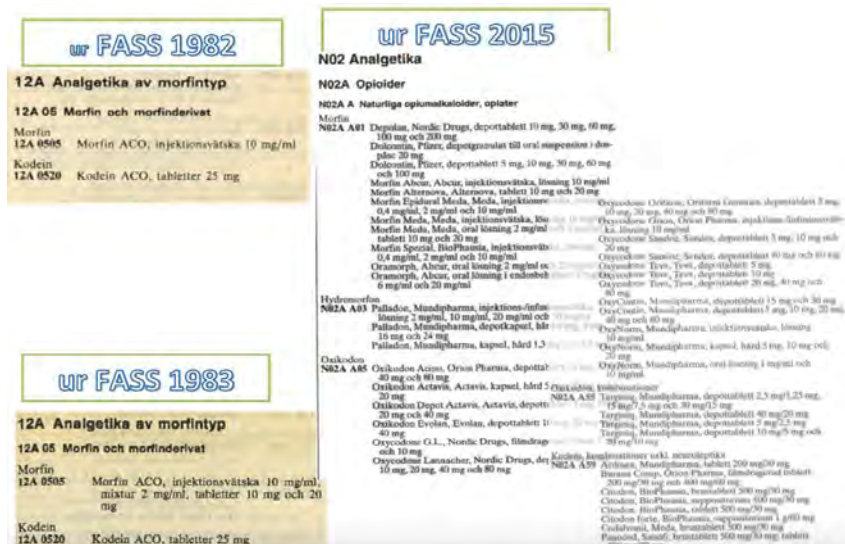
Figur 1: Dosökning av peroralt morfin hos fyra cancerpatienter med svåra kroniska smärtor. Pilarna visar när blodprover togs för analys av morfin och dess metaboliter M3G och M6G.



Figur 2: Plasmakoncentrationer av morfin och dess huvudmetabolit M3G, samt den analgetiska metaboliten M6G, hos en patient efter en iv engångsdos (4mg, övre diagrammet) respektive peroral dos (20 mg, nedre diagrammet). Notera de stora koncentrationsskillnaderna och att M6G var omätbart efter iv tillförel (3).

Paradigmskifte för morfinbehandling vid svår kronisk smärta - peroral behandling införs och blir rutin

Våra goda behandlingsresultat banade väg för utveckling av nya kommersiella peroral beredningar av morfin (6). I FASS 1982 fanns ingen peroral beredning av morfin, endast en enda parenteral. I FASS 1983 fanns dels en mixtur, dels tabletter 10 och 20 mg. I FASS 2015 fanns 19 peroral beredningsformer av morfin, 3 av hydromorfon och ett 40-tal peroral beredningar av oxikodon som vid det laget nått en dominerande marknadsandel (Fig 3).



Figur 3: Ur FASS 1982, 1983 och 2015. Tillverkning och tillgång på perorala morfinberedningar tar fart 1983.

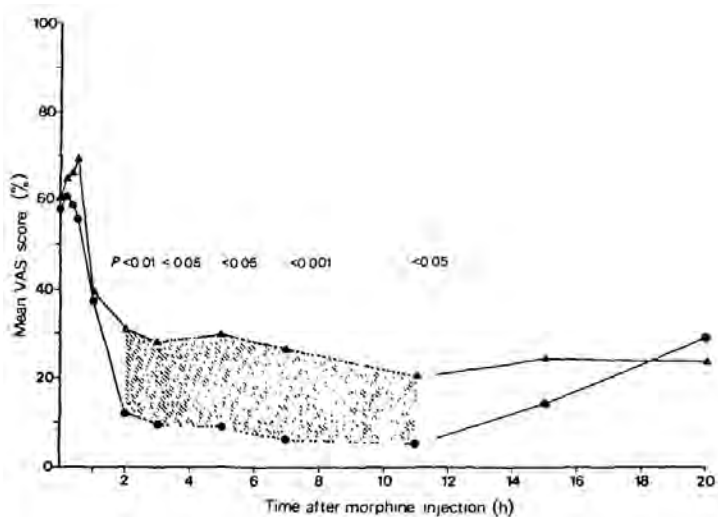
Nya vägar till smärtlindring: extradural opiattillförsel inom ortopedi och obstetrik

Den extradurala och intrathekala användningen av **morfin** postoperativt besvärades av en oacceptabel frekvens av andningsdepression, ofta sent efter uppvaknandet pga både långsam rostral transport och diffusion från fjärde ventrikeln till andningscentrum av morfin. Fynden i en nationell svensk enkät- och biverkningsstudie i samarbete med Svensk Anestesiologisk Förening om riskfaktorer för sen andningsdepression fick snabbt nationellt och internationellt genomslag (7). Detta ledde till ett fördjupat samarbete med anestesiologer i Linköping och till en avhandling av Lars L Gustafsson (1985). Frågeställningen om doseringen och kinetiken av morfin och petidin var relaterad till de kliniska observationerna var utgångspunkten för samarbetet.

I en studie på patienter med höftledsplastik jämfördes im. petidin 1 mg/kg kroppsvikt med 20 och 60 mg epiduralt i engångsdos (8). Den högre extradurala dosen gav bättre analgesi under den första timmen även om det inte fanns någon skillnad i ytan-under-kurvan (AUC). Intressant var att kinetiken av petidin var likartad i de tre grupperna, dvs samma halveringstid och systemclearance.

I Lars L Gustafssons avhandling ingick även en studie av morfins konzentrationförlopp i CSF (9). Efter en epidural dos var halveringstiden i CSF av samma storleksordning som i plasma vilket tyder på en snabb jämviktsinställning mellan dessa "compartments". CSF-koncentrationen var inte relaterad till dosens storlek men var i viss mån relaterad till patientens kroppsställning, liggande eller sittande. Om detta har någon klinisk betydelse är inte studerat.

I en studie på patienter med knäledsartrotomi jämförde vi effekten av intramuskulärt och extraduralt morfin, den senare i hälften så hög dos (0,05 mg/kg kroppsvikt). Den smärtlindrande effekten var signifikant större efter extradural behandling (Figur 4). En viktig vinst med den extradurala tillförseln var också att patientens exponering för morfin, mätt som koncentration i systemcirkulationen var lägre (10).



Figur 4. Smärtlindring efter im (trianglar, övre kurvan, 0,1 mg/kg) respektive extradural (cirklar, 0,05 mg/kg) administrering av morfin efter artrotomi. Skuggat område anger signifikant skillnad som dock var underskattad eftersom im. dosen krävde mer tilläggsbehandling i form av petidin-sprutor (10).

Inom obstetrisk förlossningsvård var epiduralblockad med lokalanestetika (lidokain) länge accepterat. Nackdelarna med viss påverkan på uterus- och bukmuskulaturens styrka som var viktiga i utdrivningsskedet var orsaken till intresset för opiater som epidural behandling. Morfin utgjorde ett alternativ men visade sig i en del studier ge otillräcklig effekt. Petidin ansågs vara mer ändamålsenligt och användes därför flitigt extraduralt under utdrivningsskedet. Intresset för smärtlindring på Kvinnokliniken initierade kontakt med oss eftersom vi hade goda analytiska metoder och stora forskningsprojekt inom farmakologisk analgesi. Vi startade därför tillsammans med professor Nils-Olof Lunell, docent Anders Skjöldebrand m fl studier av kinetik och effekter av opiater under förlossningen och jämförde med morfin som inte hade visat sig ha optimal effekt. I en studie jämförde vi effekten på förlossningssmärtan av extraduralt petidin med respektive utan adrenalin (11). Ingen skillnad i analgetisk effekt eller varaktighet kunde mätas, men tillsats av adrenalin gav en värdefull lokal analgetisk effekt och dessutom lägre koncentrationer av petidin i plasma. Petidinet användning inom obstetrik har avtagit starkt men erfarenheten av metodik och strategi vid studierna av epidural behandling var värdefulla för den fortsatta forskningen.

I kapitel 12 beskrivs bl a studier av den transplacentära passagen av opiater, genetiska variationer av betydelse för opiateffekter (farmakodynamik) och petidinet koncentrationförlopp hos fostret/nyfödda barnet under utdrivningsskedet.

Arbete och forskning i multidisciplinär smärtgrupp

Under 1980-talet initierades en multidisciplinär smärtgrupp på Karolinska Sjukhuset av Docent Staffan Arnér på smärtkliniken och Professor Björn Meyerson på neurokirurgiska kliniken. Denna verksamhet involverade med tiden flera specialiteter. Sedan 1998 har Carl-Olav Stiller som

disputerade inom preklinisk farmakologisk smärtforskning, deltagit som representant för klinisk farmakologi i denna grupp. Under de gemensamma ronderna diskuterades specifika patientfall och olika rön inom smärtområdet. Det fanns även täta kontakter inom det translationella forskningsnätverket "Karolinska Institutet Centre for Pain Research".

Dessa nätverk lade grunden för smärtforskningen inom klinisk farmakologi på Karolinska Sjukhuset i Solna sedan slutet av 1990 talet. Produktiva samarbeten initierades med företrädare för 1) ortopedkliniken, 2) ortopedanestesi, 3) barnanestesi och 4) smärtlindring hos barn, samt 5) cancerrelaterad smärta.

Att kunna erbjuda läkemedelsanalyser i plasma och likvor på det kliniskt farmakologiska laboratoriet var en framgångsfaktor för flera samarbetsprojekt. Även infrastrukturen som stödde kliniska forskningsprojekt som leddes av Docent Pierre Lafolie som kom till klinisk farmakologi under tidigt 2000-tal var en viktig faktor.

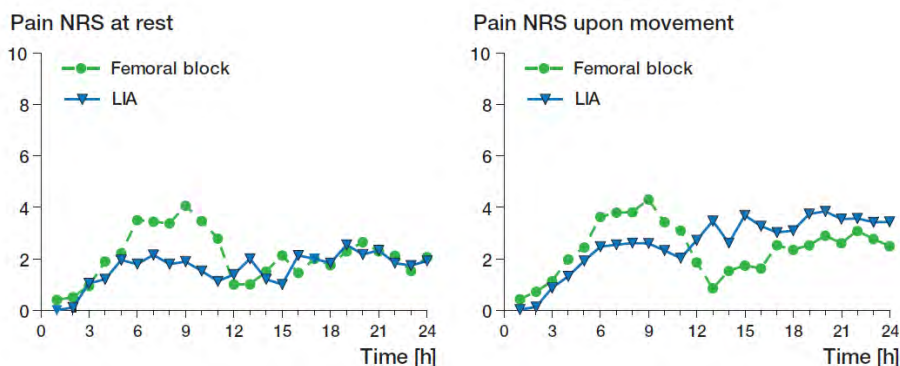
Postoperativ smärta efter ortopedkirurgi, effekt av tramadol

En effektiv smärtlindring efter ortopedkirurgiska ingrepp är en förutsättning för snabb rehabilitering och aktivering. I idealfallet baseras valet av läkemedel på kontrollerade studier där varje ingående komponent har utvärderats för sig. Opioidanalgetika är sedan länge grunden i postoperativ smärtlindring. Patientkontrollerad analgesi med pumpar som levererar opioidanalgetika underlättar en individualiserad smärtlindring efter kirurgiska ingrepp. Opioiders dosberoende biverkningar såsom förstoppning och sedering har initierat försök att kombinera opioider med olika andra analgetika. Paracetamol är den vanligaste perioperativa tilläggsbehandlingen. Under 1990-talet ökade användningen av tramadol som tillägg vid ortopedkirurgiska ingrepp, exempelvis knäplastik. Tramadol är ett preparat som togs fram av Grünenthal under 1970-talet och introducerades i Sverige under 1990-talet. I farmakologisk referenslitteratur finns tramadol inom gruppen "svaga opioider". Tramadol hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin och är också en svag agonist på my-opioidreceptorn (12). En aktiv metabolit till tramadol har en högre affinitet till my-receptorn. Förhoppningen var att kombinationen tramadol och morfin skulle ge bättre analgetisk effekt och mindre biverkningar än enbart morfin. Det saknades dock vetenskapligt underlag av god kvalitet som stöd för denna rutin som bredde ut sig inom olika ortopedkirurgiska verksamheter. Tillsammans med ortopederna Karl-Åke Jansson initierades en akademisk studie (13). Studien var en randomiserad och dubbelblind jämförelse av intravenöst tramadol med placebo hos patienter som var föremål för elektiv kirurgi med en total knäplastik och som hade en patientkontrollerad morfinpump som smärtbehandling. Vi kunde visa att tillägget av tramadol i den maximala intravenösa dosen av 100 mg x 4 inte medförde någon bättre smärtlindring än enbart morfin och att dessutom flera patienter i tramadolgruppen avbröt deltagandet i studien i förtid. I anslutning till denna studie ändrades de postoperativa rutinerna på ortopedkliniken och tillägget av tramadol rekommenderades inte. Denna studie togs även upp senare i en metaanalys på tramadol som postoperativ smärtlindring (14).

Postoperativ smärta efter ortopedkirurgi, effekt av lokal infiltrationsanalgesi

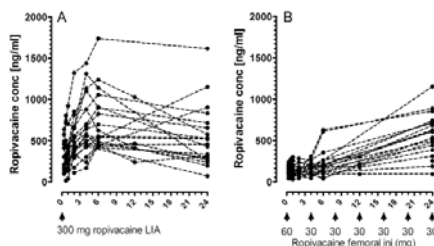
En metod mot smärta efter knä- eller höftplastik, som utvecklades i Sydney, kallas lokal infiltrationsanalgesi (LIA)(15) och består av relativt höga doser lokalanestetika i kombination med cox-hämmaren ketorolac samt adrenalin. Under IASPs (*International Association for the Study of Pain*) världskonferens i Sydney 2005 kontaktades forskarna bakom denna metod. I samarbete med ortopedanestesi på Karolinska initierades studier för att analysera LIA avseende effekt,

biverkningar och plasmakoncentration av de ingående preparaten. I en randomiserad studie på patienter med elektiv knäledsplastik jämfördes smärtskattningen i vila och vid rörelse efter femoralisblockad med LIA(16). Båda metoderna medförde en bra smärtlindring, men färre patienter med LIA angav smärtskattning som var 7/10 eller högre (Fig 5).



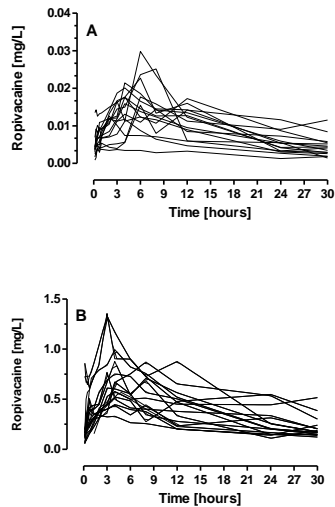
Figur 5: Smärta skattat med ”numeric rating scale” (NRS) i vila och vid rörelse på patienter med komplett knäartroplastik (n=20 per grupp). LIA: lokal infiltrationsanalogesi

Inom ramen för samma studie analyserades även koncentrationen av ropivakain. De maximala koncentrationerna skiljde sig inte åt så mycket mellan de olika administrationsätten, däremot noterades skillnader i förloppet mellan dessa två administreringsätt (Fig 6).

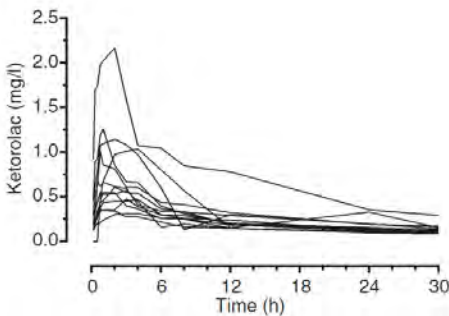


Figur 6: Plasmakoncentration av ropivakain under 24 timmar på 20 patienter med lokal infiltrationsanalogesi (LIA) (A) och på 19 patienter som erhöLL femoralisblockad (B) inför komplett knäartroplastik (n=20 per grupp).

På patienter med LIA som postoperativ analgesi i samband med total höftledsplastik monitorerades såväl ropivacain (17) som ketorolac (18). Efter en initial toppkoncentration för ropivacain, som noterades under de första sex timmarna planade koncentrationen av, men minskade relativt långsamt under observationsperioden (Fig 7 A). Den fria koncentrationen av ropivacain hade sitt maximum något senare (Fig 7 B). Kurvan för ketorolac visade ett liknande förlopp (Fig 8). Dessa studier visar att halterna av ropivacain och ketorolac i samband med LIA inte är anmärkningsvärt höga.



Figur 7: Den fria (A) och totala (B) koncentrationen av ropivakain efter lokal infiltrationsanalogesi i samband med komplett höftledsartroplastik under 30 timmar



Figur 8: Plasmakoncentrationen av ketorolac under 30 timmar efter lokal infiltrationsanalogesi i samband med höftledsplastik.

Epidemiologiska studier på opioidanalgetika efter trauma

I samarbete med Docent Rüdiger Weiss och Docent Karl-Åke Jansson på ortopedkliniken Karolinska granskades förskrivningsdata för opioidanalgetika i anslutning till bäcken-, femur- och tibiafraktur på patienter som inte tidigare behandlats med opioidanalgetika (19-21). Våra data tyder på att cirka 20 procent av patienterna fortsätter med opioidanalgetika under mer än 6 månader efter skadan, men att vi inte kunde notera någon doseskalation i denna population.

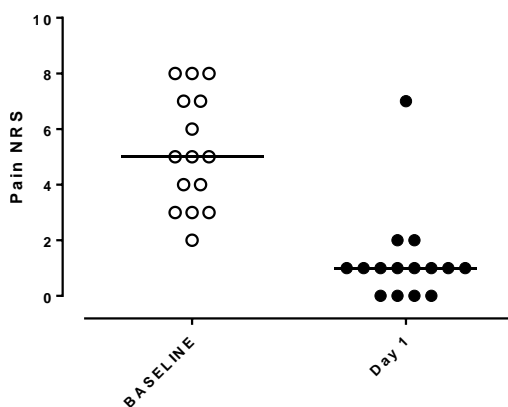
Cancerrelaterad smärta

Hos patienter med svår cancerrelaterad smärta medför även opioidanalgetika i maximalt tolerabla doser inte tillräckligt god effekt. Dessa patienter remitteras ibland till smärtekliniken för att erhålla en intratekal kateter som används för kontinuerlig tillförsel av läkemedel. Alltsedan upptäckten av morfinreceptorer i ryggmärgens bakhorn och fynden som visade att spinal tillförsel av

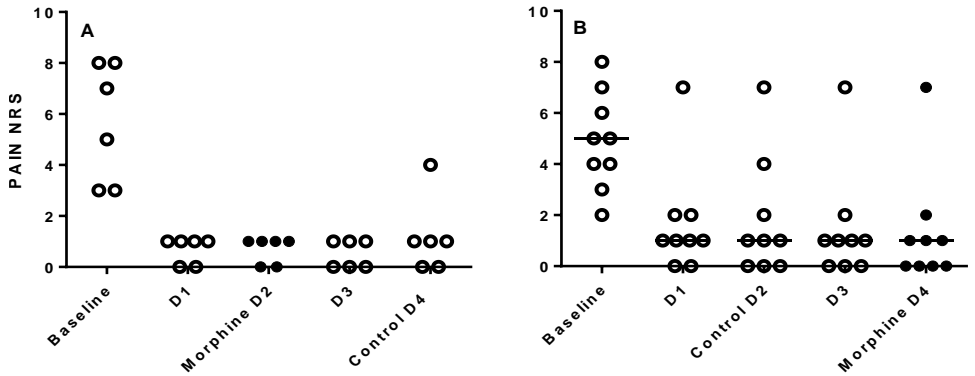
opioidanalgetika medför god smärtlindring har man rekommenderat morfin i första hand. Fortfarande 2018 anges morfin som förstahandsalternativet (22). Lokalanestetika blandas ofta med morfin och anses förbättra morfins effekt.

Inom ramen för doktorandprojektet för narkosläkare Inga-Lill Reif, som under många år arbetat tillsammans med Staffan Arnér på smärtkliniken Karolinska genomfördes en randomiserad dubbel blind cross-over studie på patienter som remitterades för intratekal smärtlindring på grund av svår cancerrelaterad smärta (23). Bakgrunden till denna studie var kliniska observationer som hade gjorts på patienter som inte tolererat intratekalt morfin och som därför enbart behandlades med lokalanestetika bupivakain. Dessa patienter fick oftast en lika god smärtlindring. En stor fördel med att enbart tillföra bupivakain istället för kombinationen med morfin är att det inte finns någon risk för fördröjd andningsdepression. Under den första dagen efter inläggning av ett slutet system för intratekal tillförsel, erhöll alla patienter enbart bupivakain. När sedan flödet var anpassat till en optimal smärtlindring med så lite motorisk påverkan som möjligt (dag ett) randomiserades patienterna till att erhålla en blandning av morfin och bupivakain eller enbart bupivakain (dag 2). Under dag 3 erhöll samtliga patienter enbart bupivakain och under dag 4 fick de patienter som inte fick morfin under dag 2 morfin med bupivakain. Fynden avseende smärtskattning med NRS (en 10-gradig skala) visar att enbart bupivakain ger en mycket bra smärtlindring och att många patienter till och med blev smärtfria (Fig 9). Tillägget av morfin under dag 2 eller 4 medförde ingen ytterligare förbättring och patienter angav ej heller någon preferens för kombinationen morfin/bupivacain (Fig 10).

Resultaten från denna studie har medfört att man lokalt på smärtkliniken Karolinska numera initierar den intratekala smärtbehandlingen med enbart bupivakain istället för morfin/bupivakain, som tidigare var rutin.



Figur 9: Smärtintensitet enligt numeric rating scale (NRS) innan inläggning av intratekal kateter och under pågående intratekal tillförsel av bupivakain efter (Day 1). Linjen indikerar medianen.



Figur 10: Smärtintensitet enligt numeric rating scale (NRS) för samtliga patienter som fullföljde 4 dagars intratekal behandling. A: Patienterna som randomiserades till tillägget av intratekalt morfin dag 2. B: Patienter som randomiserades till tillägget av intratekalt morfin dag 4. Linjen indikerar medianen.

Smärta hos barn

Den multidisciplinära smärtgruppen på Karolinska Sjukhuset hade Stefan Lundeberg som representant på Astrid Lindgrens barnsjukhus. Han deltog i ett projekt på skillnader mellan morfin och ketobemidon på barn, som var Lena Jyllis doktorandarbete och där vi diskuterade den statistiska bearbetningen av data (24). I förlängningen till detta projekt genomfördes farmakokinetiska studier av ketobemidon på barn, som del i doktorandprojektet för Stefan Lundeberg (25,26). I ett annat samarbete med barnanestesi studerades exponeringen för lokalanestetika som administrerades lokalt i såret i samband med omfattande kirurgi på nyfödda barn (27). Eftersom exponeringen för lokalanestetika inte skiljer sig åt jämfört med epidural tillförsel är det möjligt att med en relativt enkel metod optimera den postoperativa smärtlindringen på barn med minimala risker för biverkningar.

Referenser

1. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation. 4:III Aug 1977. Socialstyrelsen.
2. Kager L, Ljungdahl I, Rane A et al. Peroral morfinbehandling av smärta vid terminal cancer. *Läkartidningen*. 1979;76:3411-5.
3. Säwe J, Kager L, Svensson Eng JO et al. Oral morphine in cancer patients: in vivo kinetics and in vitro hepatic glucuronidation. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:495-501.
4. Anderson P, Arner S, Bondesson U et al. Single-dose kinetics and bioavailability of ketobemidone. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1982;74:59-62.
5. Säwe J, Svensson JO, Rane A. Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses: no evidence for autoinduction or dose-dependence. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16: 85-93.
6. Rane A, Säwe J, Dahlström B et al. Pharmacological treatment of cancer pain with special reference to the oral use of morphine. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1982;74:97-103.

7. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br Journal Anaesth* 1982;54:479-86.
8. Gustafsson LL, Johannisson J, Garle M. Extradural and parenteral pethidine as analgesia after total hip replacement: effects and kinetics. A controlled clinical study. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29:529-34.
9. Gustafsson LL, Grell AM, Garle M et al. Kinetics of morphine in cerebrospinal fluid after epidural administration. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28:535-9.
10. Gustafsson LL, Friberg-Nielsen S, Garle M, et al. Extradural and parenteral morphine: kinetics and effects in postoperative pain. A controlled clinical study. *Br J Anaesth* 1982;54:1167-74.
11. Skjöldebrand A, Garle M, Gustafsson LL et al. Extradural pethidine with and without adrenaline during labour: wide variation in effect. *Br J Anaesth* 1982;54:415-20.
12. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:275-85.
13. Stiller CO, Lundblad H, Weidenhielm L et al. The addition of tramadol to morphine via patient-controlled analgesia does not lead to better post-operative pain relief after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:322-30.
14. Martinez V, Guichard L, Fletcher D. Effect of combining tramadol and morphine in adult surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2015;114:384-95.
15. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. *Acta Orthop* 2008;79:174-83.
16. Affas F, Nygard EB, Stiller CO et al. Pain control after total knee arthroplasty: a randomized trial comparing local infiltration anesthesia and continuous femoral block. *Acta Orthop* 2011;82:441-7.
17. Affas F, Eksborg S, Wretenberg P et al. Ropivacaine pharmacokinetics after local infiltration analgesia in hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2014;119:996-9.
18. Affas F, Eksborg S, Wretenberg P et al. Plasma concentration of ketorolac after local infiltration analgesia in hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1140-5.
19. Weiss R, Montgomery SM, Stiller C-O et al. Long-term follow-up of opioid use in patients with acetabular fractures. *Injury Extra* 2012;43:49-53.
20. Al Dabbagh Z, Jansson KA, Stiller CO et al. Long-term pattern of opioid prescriptions after femoral shaft fractures. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60:634-41.
21. Al Dabbagh Z, Jansson KA, Stiller CO et al. No signs of dose escalations of potent opioids prescribed after tibial shaft fractures: a study of Swedish National Registries. *BMC Anesthesiol* 2014;14:4.
22. Deer TR, Pope JE, Hanes MC et al. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as firstline options. *Pain Medicine* 2019;20:784-98.
23. Reif I, Wincent A, Stiller CO. Intrathecal analgesia by bupivacaine is not enhanced by coadministration of morphine in patients with severe cancer-related pain: a randomized double-blind cross-over study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017;55:525-32.
24. Jylli L, Lundeberg S, Langius-Eklof A et al. Comparison of the analgesic efficacy of ketobemidone and morphine for management of postoperative pain in children: a randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1256-9.
25. Lundeberg S, Stephanson N, Lafolie P, et al. Pharmacokinetics after an intravenous single dose of the opioid ketobemidone in children. *Acta Anaesth Scand* 2010;54:435-41.

26. Lundeberg S, Stephanson N, Stiller CO et al. Pharmacokinetics after a single intravenous dose of the opioid ketobemidone in neonates. *Acta Anaesth Scand* 2012;56: 1026-31.
27. Krylborn J, Anell-Olofsson ME, Bitkover C et al. Plasma levels of levobupivacaine during continuous infusion via a wound catheter after major surgery in newborn infants: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:851-6.

Kapitel 17.

Immunosuppression vid transplantation

Bo-Göran Ericzon, Staffan Rosenborg

Den första organtransplantationen i Sverige genomfördes i april 1964 på Serafimerlasarettet i Stockholm då en ung man med dialyskrävande njursvikt fick en njure från sin far. I den tidiga transplantationskirurgiska eran dog de flesta patienter med transplantationskrävande organsvikt utan behandling. Även efter transplantation dog flertalet patienter, antingen i avstötning eller i komplikationer till transplantationen eller immunosuppressionen. Den immunosuppressiva regimen bestod initialt av prednisolon, azatioprin, ductus-thoracicus-dränage och/eller antitymocyoglobulin (ATG).

Tidiga samarbeten

Ett av de första vetenskapliga kliniskt farmakologiska arbetena som berör transplanterade patienter är författat 1977 av Ingegerd Odar-Cederlöf, som disputerade 1975 med en avhandling om proteinbindning av läkemedel hos patienter med varierande grad av njursvikt. Ingegerd kunde visa att den rubbning av läkemedels proteinbindning, som förekommer hos njursjuka patienter i stort sett normaliserades inom dagar till veckor efter en lyckad njurtransplantation (1).

Den första avhandlingen som gjorts i samarbete mellan Transplantationskirurgiska kliniken och Klinisk farmakologi i Huddinge är Lennart Östs avhandling från 1984 om glukokortikoider vid njurtransplantation. Ett av delarbetena visade att den sammanlagda dosen metylprednisolon under en veckas behandling av akut rejektion kunde minskas från 6 g till 1,75 g med bibehållen behandlingseffekt och färre biverkningar. Tillsammans med Ingemar Björkhem och Christer von Bahr gjordes också farmakokinetiska studier av prednisolon, vilka visade på en betydande interindividuell variation i omsättningen av denna glukokortikoid. Även om det fanns en tendens till sämre utfall hos individer med snabb omsättning av prednisolon och mer biverkningar hos patienter med låg omsättning blev författarnas slutsats att det sannolikt inte skulle vara meningsfullt att rutinmässigt mäta plasmakoncentrationen av prednisolon (2).

Ciklosporin, takrolimus och sirolimus

Ciklosporin kom under 1980-talet att revolutionera organtransplantationen trots biverkningar i form av nefrotoxicitet, hypertoni, gingival hyperplasi och hypertrikos. Betydelsen av koncentrationsstyrd behandling insågs tidigt. I nära och förtroendefullt samarbete, såväl kliniskt som vetenskapligt, mellan Transplantationskirurgiska kliniken och Klinisk farmakologi under ledning av Carl-Gustav Groth respektive Folke Sjöqvist gjordes flera viktiga pionjärbeten, som ökade förståelsen för sambanden mellan koncentration, effekt och biverkningar för ciklosporin och dess uppföljare FK-506 (takrolimus).

Både ciklosporin och takrolimus uppfyller alla kriterier för att TDM (Therapeutic Drug Monitoring) ska vara meningsfull. Även om det saknas riktigt hållbar evidens, är alla överens om att TDM av dessa immunosuppressiva läkemedel gör nytta. Vid Farmakologiska laboratoriet görs idag drygt 70000 TDM-analyser årligen, varav drygt 35000 är analyser av immunosuppressiva läkemedel.

1984 försvarade Göran Klintmalm sin avhandling om ciklosporins njurtoxiska effekter hos njurtransplanterade patienter. Den innehåller bl.a. ett pionjärbete som visar att det terapeutiska intervallet för ciklosporin minskar med tiden efter transplantationen (3).

Ett annat viktigt pionjärbete är Anders Lindholms imponerande avhandling (1990) med åtta delarbeten om ciklosporins kliniska farmakokinetik. Anders jämförde immunokemi med kromatografisk analys, inter- och intraindividuell variabilitet i biotillgänglighet, födo- och läkemedelsinteraktioner samt inter- och intraindividuell variation i fri fraktion och fri koncentration av ciklosporin. Dessutom studerade han det terapeutiska intervallet vid benmärgs- respektive njurtransplantation. Eftersom endast en liten del av den totala mängden ciklosporin befinner sig i plasma och där är högradigt proteinbundet, är den fria koncentrationen mycket låg (ca 0,5% av helblodskoncentrationen). Med dåtidens analytiska teknik låg de fria plasmakoncentrationerna oftast under mätgränsen (4). Detta är en av de huvudsakliga anledningarna till att ciklosporin, liksom takrolimus, än idag rutinmässigt mäts i helblod världen över. Bo-Göran Ericzon lade fram sin avhandling 1993 som en av de första ägnade till takrolimus. Bl.a. studerades takrolimus effekter på glukosomsättning och diabetesutveckling hos makaker och gallproduktion och -sammansättning efter human levertransplantation (5).

Under senare delen av 1990-talet gjordes flera pionjärbeten av bl.a. Christina Brattström och Juliette Säwe om sirolimus effekt och säkerhet vid njurtransplantation. Ylva Böttiger gjorde flera interaktionsstudier med bl.a. sirolimus och diltiazem respektive trimсульfa.

Analysmetodik

På grund av bristande känslighet och precision med befintliga immunkemiska metoder för de immunsuppressiva läkemedlen, utvecklades 2009 en kromatografisk metod (LC-MS/MS) för rutinmässig monitorering av de fyra immunsuppressiva läkemedlen ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus. Metoden togs i bruk i juni 2010. Denna övergång innebar en betydligt bättre analytisk känslighet, precision och specificitet utan att svarstiderna påverkades negativt. Avsaknaden av korsreaktivitet med huvudsakligen inaktiva metaboliter innebär dock 25-30 % lägre numeriska resultat än med immunkemiska metoder. Metodbytet föregicks därför av ett omfattande förankringsarbete med de huvudsakliga avnämarna av immunsuppressiva läkemedelsanalyser: Transplantationskirurgiska kliniken, Njurmedicinska kliniken och Centrum för allogen stamcellsstransplantation (CAST). Erfarenheterna publicerades 2016 i en artikel som både beskriver metodutvecklingen, men framför allt den rutinmässiga implementeringen av metoden och dess kliniska förankring (6). I samband med metodutvecklingen av den nya rutinmetoden gjordes också ett arbete för att undersöka metabolitmönstret av takrolimus hos patienter som genomgått transplantation med olika typer av organ. Jämförelse gjordes med den dåvarande immunkemiska rutinmetoden för takrolimus. Endast en del av skillnaden mellan det immunkemiska och kromatografiska analysresultatet kunde förklaras av de tre takrolimus-metaboliter som analyserades i proverna (7).

Generiska immunsuppressiva

Inom ramen för Stockholms Läns Läkemedelskommittés Expertråd för Medicinska njursjukdomar genomfördes 2012 – 2013 ett projekt med generiskt utbyte av takrolimus hos stabila njurtransplanterade patienter. Patienterna följdes upp systematiskt. Den generiska produkten visade sig vara jämförbar med originalet. Hos några patienter behövde dosen justeras efter bytet, men inte hos signifikant fler än under perioden före bytet (8). Resultatet och det systematiska genomförandet av projektet har lett till en bred acceptans bland såväl patienter som kliniker av

generiskt takrolimus med betydande kostnadsbesparingar. Antalet behandlade patienter har fortsatt att öka linjärt, medan kostnaderna planat ut och priset per expedierad DDD (definierad dygnsdos) sjunkit med ca 40 %.

Framtiden

Ännu finns mycket kvar att göra och pågående projekt handlar bl.a. om alternativa provtagningsmatriser för att möjliggöra hemprovtagning och större flexibilitet för patienterna. Då immun-suppressiva läkemedel är interaktionsbenägna, finns även anledning att genomföra noggranna interaktionsstudier med både andra läkemedel och olika kosttillskott. Det kommer även alltmer evidens för att långtidsresultaten efter organtransplantation är beroende av intra-individuell variation i exponeringen för immunsuppressiva medel, bl.a. takrolimus. Att minska denna variation torde vara till nytta för patienterna, oavsett om det innebär förbättrad monitorering, förbättrad ordinationsföljsamhet eller undvikande av interaktioner. Det finns således utrymme för fortsatt samarbete under många år framöver.

Referenser

1. Odar-Cederlöf I. Plasma protein binding of phenytoin and warfarin in patients undergoing renal transplantation. *Clin Pharmacokinet* 1977;2: 147-53.
2. Öst L. Corticosteroids in renal transplantation. *Clinical and pharmacological studies* [akademisk avhandling]. Stockholm: Karolinska Institutet; 1984.
3. Klintmalm G. Cyclosporine A nephrotoxicity in human transplant patients. *Clinical pharmacological and morphological findings* [akademisk avhandling]. Stockholm: Karolinska Institutet; 1984.
4. Lindholm A. Cyclosporine A: Clinical Pharmacokinetics and Organ Transplantation [akademisk avhandling]. Stockholm: Karolinska Institutet; 1990. ISBN 91-7900-975-1.
5. Ericzon B-G. Studies on the immunosuppressive and metabolic effects of FK506 in monkey and man [akademisk avhandling]. Stockholm: Karolinska Institutet; 1993.
6. Pohanka A, Rosenborg S, Lindh JD et al. Experiences from using LC-MS/MS for analysis of immunosuppressive drugs in a TDM service. *Clin Biochem* 2016;49:1024-31.
7. Dubbelboer IR, Pohanka A, Said R et al. Quantification of tacrolimus and three demethylated metabolites in human whole blood using LC-ESI-MS/MS. *Ther Drug Monit* 2012;34:134-42.
8. Rosenborg S, Nordström A, Almquist T et al. Systematic conversion to generic tacrolimus in stable kidney transplant recipients. *Clin Kidney J* 2014;7:151-5.

Klinisk farmakologisk undervisning

Kapitel 18.

Grund- och fortbildning av läkare, sjuksköterskor och övrig hälso- och sjukvårdspersonal

Georgios Panagiotidis, Eva Wikström Jonsson

Klinisk farmakologi på läkarprogrammet

Allt sedan den första lärartjänsten inrättades vid KI år 1967 har kliniska farmakologer medverkat med föreläsningar, på terapikonferenser och vid läkemedelsronder på avdelningar. Det har skett vid undervisningsjukhusen, först vid Karolinska sjukhuset och Huddinge sjukhus (från 1972) och sedan vid övriga sjukhus med kandidatundervisning. Från 1987, med förändrad kursplan med ökade inslag av allmänmedicin, geriatrik och träning i förskrivningskunskap och kritisk läkemedelsvärdering, infördes en kursvecka i klinisk farmakologi på termin 6 och 7.

Föreläsningarna gavs på campus i Solna, med medverkande från institutionen för farmakologi på KI samt avdelningarna för klinisk farmakologi vid Karolinska Sjukhuset respektive Huddinge Sjukhus. På termin sex låg 4,5 kursdagar med halva dagar föreläsningar och halva dagar gruppövningar. Dessutom medverkade inbjudna kollegor från andra discipliner, till exempel smärtläkare och distriktsläkare. Exempel på ämnen som avhandlades var läkemedlen i samhället, klinisk läkemedelsprövning, receptskrivningslära, variabilitet i kinetik och effekt, terapikontroll, läkemedel vid nedsatt njurfunktion, långtidsprevention av hjärt-kärlsjukdom respektive smärtstillning. Klinisk farmakologi medverkade dessutom vid terapikonferenser under det medicinsk-teoretiska blocket. På termin sju låg en uppföljningsdag med grupparbeten på KI campus. Ämnet examinerades inom ramen för invärtesmedicin, dels vid en av de då förekommande så kallade ”duggorna”, dels vid sluttentamen. Undervisningen följde ett gemensamt curriculum för alla medicinare i Stockholm och koordinerades av studierektorn vid Huddingeinstitutionen.

De läkemedel som betonades i undervisningen utgjordes av en lista på drygt 100 läkemedel, som 1987 fördelades på:

- 10 smärtläkemedel
- 26 läkemedel mot hjärtkärlsjukdomar
- 9 läkemedel i kategorin diabetes/hormoner
- 10 läkemedel i kategorin luftvägar/allergi
- 15 antibiotika
- 7 läkemedel mot mag- och tarmsjukdomar
- 16 läkemedel mot psykiska symtom
- 7 läkemedel under rubriken neurologi
- 5 läkemedel under rubriken immunologi/malignitet

Kring millennieskiftet omfattade klinisk farmakologi en kursvecka motsvarande en högskolepoäng.

Från 2000 gavs kursen i klinisk farmakologi under termin 6 och 7 på två separata platser, Karolinska sjukhuset samt Huddinge sjukhus. Momentet bestod av föreläsningar, patientfall, varav vissa datorbaserade, seminarier, grupparbeten, fältstudier och läkemedelsronder.

I och med den nya läroplanen för läkarprogrammet 2007, då de flesta kurser förkortades till förmån för bl.a. examensarbeten, integrerades undervisningen i moment klinisk farmakologi respektive åldrandet delvis. En kursvecka motsvarar sedan dess 1,5 högskolepoäng, och momentet klinisk farmakologi motsvarar nu 0,8 poäng. Momentet består av en halvdags introduktion på termin 5, ordinationsundervisning och receptskrivningsövningar i samarbete med primärvården samt en integrerad kursvecka med åldrandet på termin 6. Momentet ges fristående på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge respektive Solna, men föreläsningssinnehållet och mycket av gruppövningsinnehållet är identiskt, och i många fall är det samma föreläsare som föreläser på båda siter. Gruppaktiviteterna består av lärarledda seminarier utgående från vetenskapliga publikationer respektive patientfall, och momentet avslutas med en egen delexamination och ingår också i tentamen samt återfinns bland de ämnen som kan förekomma på den integrerade sluttentamen, IST, på läkarprogrammet.

Fokus för undervisningen är, precis som tidigare, principer för effektiv och säker läkemedelsbehandling. Det är viktigt att studenterna får med sig verktyg och principer som de kan använda resten av sitt yrkesliv, även om de specifika läkemedlen och förutsättningarna kommer att variera. Av det skälet ligger inte något stort fokus på behandling inom specifika terapiområden, sk. therapeutics. Vetenskapliga publikationer och patientfall utgör utgångspunkterna för gruppövningar och seminarier, och i undervisningen används de elektroniska kunskapsstöd som finns tillgängliga för kliniker. Exempel på ämnen som avhandlas utgörs av:

- Att välja läkemedel
- Att anpassa läkemedelsterapi efter individen
- Att följa upp och avsluta insatt behandling
- Läkemedelsbiverkningar och polyfarmaci
- Klinisk prövning och läkemedelsvärdering
- Smärtbehandling

Vad gäller val av läkemedel, så betonas nu de läkemedel som ingår i den av Stockholms läns läkemedelskommitté beslutade rekommendationslistan, den sk. Kloka Listan för det aktuella året.

Studentvald kurs

Utbildningen i klinisk farmakologi är relativt begränsad i ordinarie utbildning och det är inte lätt att skapa mer utrymme i utbildningsplanen för läkarprogrammet. Ett sätt att ändå erbjuda intresserade studenter en mer omfattande kurs är att skapa en studentvald kurs om 7,5 hp (5 veckor) för 20 studenter. Kursen antogs av programnämnden och gavs för första gången höstterminen 2017.

Hög aktivitet inom SK-kurser och forskarutbildning

Forskarutbildningskurser i kritisk läkemedelsvärdering och i farmakokinetik/farmakodynamik introducerades tidigt och har med regelbundenhet erbjudits sedan 60-talets slut. Under 2000-talet har ett ökat antal olika SK-kurser givits.

Exempel på SK- och forskarutbildningskurser som givits under senare år är:

- Specialitetsövergripande klinisk farmakologi för ST-läkare
- Kritisk läkemedelsvärdering (forskarutbildning/SK-kurs)
- Biverkningar ur ett sjukvårds- och myndighetsperspektiv (SK-kurs)
- Geriatrisk farmakoterapi (SK-kurs)
- Missbruksfarmakologi (SK-kurs)
- MRO (Medical Review Officer) -utbildning till läkare inom företagshälsovård och beroendevård för kvalitetssäkring av drogtestar i arbetslivet
- Läkemedelsbehandling inom specifika terapiområden (främst SK-kurser)
- Farmakokinetik (för ST-läkare och forskarstudenter, regelbundet sedan 2014)

Hög aktivitet inom producentobunden fortbildning

Klinisk farmakologis läkare har en viktig roll inom producentobunden fortbildning. Klinisk farmakologi medverkar aktivt i den uppsökande fortbildningen i primärvården, med uppföljning av förskrivningsstatistik och information om nya behandlingsriktlinjer etc., så kallad academic detailing (1), kopplad till läkemedelskommitténs rekommendationer.

Via sjukhusens läkemedelsråd och läkemedelsinformationsgruppen vid Karolinska Universitetssjukhuset anordnas veckovisa fortbildningsluncher för förskrivare vid sjukhusen, sk. updates.

Klinisk farmakologi är också intensivt involverat i den fortbildningsverksamhet inom olika terapiområden som gäller evidensbaserad läkemedelsbehandling och erbjuds av Stockholms Läns Läkemedelskommittés expertråd.

Kliniska farmakologer är även aktiva författare till artiklar i tidskriften Evidens, medicin & läkemedel samt dokument som får stor spridning på www.janusinfo.se och i fortbildning kring läkemedelsbiverkningar, på uppdrag av Läkemedelsverket.

Utökat utbildningsuppdrag när Hälsohögskolan införlivades med Karolinska Institutet

Före 1998 gavs utbildning i klinisk farmakologi vid Karolinska Institutet huvudsakligen inom läkarutbildningen. När Hälsohögskolan förstatligades och överfördes till Karolinska Institutet blev KI landets största medicinska universitet med 5 500 studenter. Hälsohögskolans fyra utbildningscampus i Stockholm och Solna flyttade till ett gemensamt campus (campus Flemingsberg) vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge. Vid Campus Flemingsberg finns 60–70% av all grundutbildning som bedrivs på Karolinska Institutet.

Genom sammanslagningen med Hälsohögskolan tillfördes avdelningen för klinisk farmakologi på Institutionen för Laboratoriemedicin ett breddat och utökat utbildningsuppdrag inom flera utbildningsprogram.

Klinisk farmakologi ansvarar idag för kurser i farmakologi samt läkemedelsberäkning för utbildningarna till sjuksköterska, röntgensjuksköterska och biomedicinsk analytiker. Vidare har avdelningen ansvar för kurser som ger förskrivningsbehörighet för distriktsköterskor och tandhygienister. Utöver detta ges kurser till programmen för specialistsjuksköterska (ambulans, anestesi, intensivvård, medicin och kirurgi) samt kompletterande utbildning i basal och klinisk farmakologi för sjuksköterskor och barmorskor med utomeuropeisk examen.

Det rör sig sammanlagt om ca 600–650 studenter per år med vanligtvis 2–5 veckor långa kurser förlagda till campus Flemingsberg. Flera utbildningar ges på distans.

Pedagogiken är studentaktiverande och utnyttjar dagens möjligheter att söka och hitta nätbaserad information och tränar studenterna i kritisk värdering av informationen. Nättjänster som flitigt används är många gånger de som klinisk farmakologi utformat. Tjänster på janusinfo.se såsom Janusmed interaktioner och riskprofil, amning, fosterpåverkan med mera är ovärderliga beslutsstöd som studenterna uppskattar och lär sig använda. Studenterna arbetar med patientfall som de har tagit med sig från den verksamhetsförlagda utbildningen (VFU). Fallen presenteras i seminarieform med efterföljande diskussioner. På så sätt tränas de att fortlöpande hålla sig uppdaterade och kunna lösa de patientrelaterade läkemedelsfrågor som uppstår i det kliniska arbetet. För att klara detta krävs goda kunskaper i grundläggande farmakologiska principer och begrepp.

Avdelningen har flera lärartjänster inkluderande professor, lektor och adjunkt. Dessa lärare har olika grundkompetens som farmaceut, specialistsjuksköterska, sjuksköterska, molekylärbiolog och läkare. Ett av lektoraten utlystes med inriktning mot pedagogik.

Utbildningarna genomförs i samarbete med kliniken. Adjungerade och anknutna specialistläkare, ST-läkare, farmaceuter, kemister, biomedicinska analytiker och sjuksköterskor ger bredd och djup i kompetensen vilket bidrar till klinisk förankring och hög kvalitet.

Lärare från klinisk farmakologi har bland annat haft uppdrag som ledamot i programnämnden för sjuksköterske- och specialistsjuksköterskeprogrammen samt ordförandeposten 2010–2016.

Nya möjligheter till utbildningar och att sprida kunskap

IT medger helt nya former för utbildning. Under perioden 1998–2001 utvecklades en interaktiv datoriserad kurs i individualiserad farmakoterapi med multimedialt utformade patientfall (text, ljus och video) för medicinstudenter vid KI och Stanforduniversitetet med lärare från klinisk farmakologi som ansvariga och med stöd av Wallenbergstiftelsen (2). Den webbaserade kursen gavs vid ett par tillfällen vid KI varav en gång gemensamt med Stanford och regelbundet vid Stanford till åtminstone 2005–2006.

Idag ger kurser av typen Massive Open Online Courses (MOOC) nya möjligheter (3). Dessa kurser ges interaktivt till i det närmaste obegränsat antal deltagare. Kurser med tusentals deltagare världen över förekommer. Examinationen sker fortlöpande och ett enkelt bevis om genomgången kurs kan utfärdas. Utbildningarna är mestadels gratis. En del utbildningar finansieras delvis av avgifter för intyg om genomgången utbildning från ett universitet.

Karolinska Institutet har åtagit sig att årligen ge minst två MOOC på den av Harvard och MIT gemensamt initierade edX plattformen. Avdelningen för klinisk farmakologi fick 2018 medel från KI att arrangera en MOOC på temat *"Evidence based evaluation of medicines"*. Målgruppen är bred och tänkt att omfatta allt från studenter i grundutbildningar till forskarstuderande och beslutsfattare inom hälso- och sjukvården. Tanken är att vi inom klinisk farmakologi i framtiden kan utveckla flera MOOC med fokus på olika terapiområden eller som fördjupningar i olika ämnesområden inom klinisk farmakologi. Just utbildning i kritisk läkemedelsvärdering är efterfrågat. Vi ser ökande behov på grund av det nya medielandskapets effektiva spridning av såväl vetenskapligt korrekt som ovetenskaplig information. MOOC ger goda förutsättningar att brett sprida vår kunskap i kritisk läkemedelsvärdering. Sådan kunskap är essentiell för läkare, sjuksköterskor och farmaceuter och andra som är involverade i kunskapsstyrning avseende hälso- och sjukvård.

Sammanfattningsvis har klinisk farmakologi en viktig roll i utbildningarna för vårdpersonal. Ett varaktigt och hållbart lärande under hela den yrkesverksamma tiden möjliggörs av ny informationsteknik som ökar tillgängligheten till kunskap. Kritisk värdering av information och informationskällor är ett måste. Klinisk farmakologi har en central roll i att stärka och sprida sådan kompetens. I och med en ny och förlängd läkarutbildning till sex år med förkortad klinisk tjänstgöring inom specialistutbildningen ökar kraven på slagkraftig klinisk farmakologisk undervisning. Det blir väsentligt att utveckla nya vägar för digitalt kunskapsstöd och systematisk prövning av förskrivningskunskaper på det sätt som nu sker i Storbritannien (4).

Referenser:

1. Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach ('academic detailing') to improve clinical decision making. *JAMA* 1990;263:549–56.
2. Osterberg L, Stiller CO, Törnqvist E et al: A web based course in clinical pharmacology. *Academic Exchange Quarterly* 2003; 7:29-33.
3. Cormier D, Siemens G. Through the open door: open courses as research, learning, and engagement. *EDUCAUSE Review* 2010; 45:30-9.
4. Maxwell SRJ, Coleman JJ, Bollington L et al. Prescribing Safety Assessment 2016: delivery of a national prescribing assessment to 7343 UK final-year medical students. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2249-58.

Framtidsscenarier

Kapitel 19.

Reflektioner kring framtidens kliniska farmakologi

Lars L. Gustafsson, Olof Breuer

Klinisk farmakologi i Stockholm idag

Bidragen i denna Jubileumsskrift visar att klinisk farmakologi har en stark ställning inom hälso- och sjukvård, forskning och utbildning i Stockholm och i Sverige. Ämnets betydelse har uppnåtts genom en 50-årig forskningsintensiv och utvecklingsorienterad inriktning där vetenskapliga genombrott och ny kunskap introducerats i hälso- och sjukvården. Pionjörupptäckter och nya tekniker från klinisk farmakologisk forskning har anammats och förfinats av forskare och kliniker över hela det medicinska fältet. Exempel är metodiken för kontrollerad klinisk prövning, kritisk läkemedelsvärdering, kunskapsstöd samt läkemedelsanalys, farmakogenetik och populationskinetik som stöd för individualiserad dosering (1, 2). Klinisk farmakologi i Stockholm är mångfacetterad med laborativ, konsultativ och pedagogisk service till primärvård och specialiserad vård i samarbete med de akademiska enheterna vid Karolinska Institutet. Integreringen av forskning, utbildning och klinik bidrar till att klinisk farmakologi utvecklas såväl akademiskt som kliniskt. Ämnet kan därför erbjuda bred kompetens att kritiskt och utan bindningar värdera effekt och säkerhet av nya och etablerade terapier. Utbildningarna har relevant klinisk förankring och forskare kan få tillgång till avancerad laborativ analysteknik och kompetens, som är svår att finansiera för enskilda forskargrupper (2).

Omvärldstrender påverkar

Kunskaperna om betydelsen av genetiska, cellulära och molekylära mekanismer vid utveckling av olika sjukdomar och inverkan av omgivningsfaktorer på hälsa och sjukdomar har ökat exponentiellt under de senaste årtiondena (3,4). Kemiskt syntetiserade läkemedel och bioteknologiska produkter kompletteras nu med cell- och genterapier (4-6). Extremt dyra sår läkemedel utgör idag 25-50% av alla nyregistreringar (7,8). Globalt etableras alternativa former för utveckling av nydanande läkemedel i konsortier finansierade med skatter eller av privata eller allmännyttiga stiftelser (9). Nya superkänsliga och helt specifika analysmetoder medger detektion och kvantifiering av ett näst intill obegränsat antal molekyler i mikroprover av blod och andra kroppsvätskor (10,11) samtidigt som non-invasiv mobil monitorering av fysiologiska parametrar vid hälsa och sjukdom introduceras (12). Kapaciteten att i realtid lagra, bearbeta, visualisera och kommunicera data (numerisk, text, bild och ljud) till gagn för patienter och för forskning har mångdubblats sedan 90-talet (13). Med de enorma tekniska framstegen som underlättar global spridning och delning av data finns dock en risk att den personliga integriteten hotas (14). Internets och sociala mediernas genombrott främjar kontakt, erfarenhetsutbyte, kreativitet och nätverksbildning samtidigt som nya pedagogiska och personligt anpassade stöd och "appar" introduceras okontrollerat utan bedömning av nytta och säkerhet (14,15). Spridning av osaklig information om hälsa, sjukdom och behandling riskerar att urholka allmänhetens och patienters tilltro till hälso- och sjukvården (13,15,16).

Framtida utmaningar och möjligheter för klinisk farmakologi

Prevention och nya behandlingar fördröjer insjuknandet i t.ex. hjärtsjukdomar och AIDS och ökar överlevnaden (1). Dessa tidigare dödliga sjukdomar har blivit kroniska (1). I en fragmenterad

vård riskerar patienter att utsättas för polyfarmaci med risk för onödiga biverkningar eller beroende (17-20). Nya sjukdomsmönster och humanitära katastrofer till följd av klimatförändringar utmanar kunnande, resurser och organisation inom hälso- och sjukvården (21). En globaliserad värld kräver ökade insatser för diagnostik och behandling av stora folksjukdomar i fattiga länder (1,9).

Kostnaderna för avancerade terapier stiger och ökar efterfrågan på ojävig expertis med kompetens i läkemedelsvärdering och epidemiologi. Kliniska farmakologer är väl skickade att tillgodose dessa behov hos myndigheter, hälso- och sjukvårdens ledningar och kliniskt genom att balansera information och lobbying från tillverkare och intressegrupper (1). För att framtidens kliniska farmakologi skall kunna bidra till hälso- och sjukvårdens utveckling och bedriva genombrottsforskning är bred klinisk farmakologisk ämneskompetens och gott samarbete med olika kliniska discipliner A och O. Det krävs också spetskunskap i bioanalys, klinisk prövningsmetodik, läkemedelsepidemiologi, interventionsdesign och insikter i samhällliga och psykologiska aspekter kring läkemedelsbehandling.

Forsknings- och utvecklingslinjer som behöver förstärkas

Fri och nyfikenhetsdriven forskning har störst chans att bidra med upptäckter och nya tekniker relevanta för hälso- och sjukvården (22). Stimulerande forskningsmiljöer, tid för forskning och kliniskt samarbete avgör hur framgångsrik klinisk farmakologisk forskning blir. Det är klokt att bedriva nyfikenhetsdriven forskning inom ett begränsat antal basala och tillämpade områden. Insikter och forskning inom viktiga sidoområden till klinisk farmakologi, t.ex. immunologi, genetik, epidemiologi och informationsteknologi, förvärfas bäst genom samarbete. Kompetens inom dessa områden är viktiga liksom basalfarmakologisk kompetens för att kunna bedöma nytta och risker med t.ex. nya gen-, cell- och proteinbaserade terapier. Dessa forskningsfält får anses svagt representerade inom klinisk farmakologi i Sverige idag.

Superkänslig högupplösande masspektrometri medger samtidig detektion och kvantifiering av ett oändligt antal läkemedel, metaboliter, biomarkörer och doping- och missbrukspreparat i samma mikroprov i olika biologiska matriser från patienter och olika studiepopulationer (9). Läkemedels- och metabolithalter eller andra biomarkörer kan relateras till kliniska data och till sekvensanalyser av delar eller hela genom av betydelse för aktiviteten för metaboliserande enzym, transportörer och mål-molekyler för läkemedel. Betydelsen av lågfrekventa genetiska varianter för effekt och biverkningar hos enskilda patienter och i populationer kan studeras (23). För att framgångsrikt relatera resultaten av sofistikerad analytik med kliniska resultat krävs väldefinierade studiepopulationer, relevanta kliniska utfallsparametrar samt tillgång till metabolomiskt specialistkunnande.

I dag sker ett stort antal läkemedelsutvecklingsprojekt hos akademiska mindre grupper som ofta är organiserade som ”enprojektbolag”. Klinisk farmakologisk kompetens hos dessa läkemedelsutvecklare är ofta bristfällig vilket kan leda till feldesignade, inkonklusiva eller till och med onödiga kliniska studier. I gränsområdet mellan forskning, utveckling och medicinsk service finns behov av klinisk farmakologiska expertråd kring utvecklingsstrategier och studiedesign för att optimalt utvärdera effekt, säkerhet och farmakokinetik i tidiga humanstudier.

Forskning kring användning, effekt och säkerhet av läkemedel är stark i Sverige och i Stockholm, bl.a. tack vare Läkemedelsregistret och tillgång till andra nationella och regionala hälsoregister och journaldata (18,24). Detta är möjligt genom god infrastruktur och multidisciplinärt samarbete,

bl.a. via Centrum för Läkemedelsepidemiologi, där klinisk farmakologi är en part. Framtida forskning underlättas om data från journaler och andra register blir tillgängliga i strukturerad form via en central databas för analys, visualisering och avancerade gruppjämförelser (24,25). Initiativ för att etablera en sådan infrastruktur nationellt saknas trots att observationella studier av dyra läkemedels effekt och säkerhet är efterfrågade (25) liksom interventionsstudier kring hur terapier med ett extremt kostnadstryck bäst introduceras. Kunskaperna kring hur multisjuka och kroniska patienter optimalt behandlas behöver öka (26). Randomiserade studier med komplexa interventioner på systemnivå blir aktuella men kräver brett samarbete med primärvård, geriatrik och psykiatri (27,28). Epidemisk spridning av osaklig, osann eller starkt vinklad medicinsk information på Internet och sociala medier (1,16,19) visar på behov av forskning kring hur information skall utformas, visualiseras och spridas för att vara trovärdig och komma till nytta hos allmänhet, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

Framtida behov inom hälso- och sjukvårdsservice

Fortsatt kombinerad laborativ, konsultativ och pedagogisk service som stödjer klok läkemedelsbehandling, såväl på individ- som gruppnivå, är sannolikt framgångsreceptet även i framtiden. Terapistyrning med läkemedelsanalys (TDM) med eller utan screening av genetiska varianter som påverkar effekt eller biverkningar kan bidra till individualiserad dosering av svårt sjuka patienter och är också av intresse för att få en bild av variabiliteten i läkemedelskoncentrationer av nyregistrerade potenta läkemedel hos olika patientgrupper (28). Inom klinisk farmakologi, liksom övriga medicinska laboratoriespecialiteter förväntas en explosiv ökning av den information som kan utvinnas i varje blodprov (1,10,11,23). Det blir då tveksamt att fortsätta traditionellt där beställande patientansvarig kollega får enskilda analysvar samt rådata för att själv identifiera potentiellt viktiga signaler i databuset. Laboratoriemedicinska specialiteter bör komplettera snabba analysvar till en rimlig kostnad med smarta tolkningar med beslutstöd i patientjournalen. Signalspaningsstöd kan bistå den behandlande läkaren med relevant förädlad information istället för ett massivt informationsflöde. Detta kräver specialitetsövergripande utveckling och elektronisk tillgång till data från både andra laboratoriespecialiteter (t ex information om njurfunktion eller genetik) och från patientjournalen (t ex längd, vikt, tidpunkt och mängd läkemedel som *de facto* givits förutom ordinerad dos och tid, historik kring tidigare medicinering, tidigare koncentrationsbestämningar mm). Det krävs ett paradigmskifte så att alla delar av sjukvården kan dela relevant information för att optimera patientens behandling.

Behovet av korrekt information om de komplexa processer som styr ett läkemedels effekt och säkerhet förväntas öka efterfrågan på strukturerad information i kunskapsdatabaser baserat på evidensbaserad läkemedelsvärdering. Fokus bör vara utveckling av kunskapsdatabaser som kan ge stora förbättringar i effekt och säkerhet vid läkemedelsbehandling av enskilda patienter. Det krävs samarbete med kollegor inom andra specialiteter och med andra yrkeskompetenser. Kunskapsdatabaserna bör integreras i journaler och andra elektroniska vårdinformationssystem och innehålla funktioner för snabb feed-back av synpunkter kring innehåll och nytta till ansvarig medicinsk redaktion (1). På sikt bör olika kunskapsdatabaser integreras för att avspegla den komplexa verkligheten där flera mekanismer samspekar, tex när genetiska faktorerers betydelse påverkas av läkemedelsinteraktioner eller njurfunktion. Klinisk farmakologis kompetens efterfrågas redan idag för att värdera och utforma läkemedelsinformation riktad till patientgrupper och allmänhet. Behovet förväntas öka i framtiden i och med patientens ökande medverkan i vården (1,13-15).

I många år har kliniska farmakologer medverkat i landets läkemedelskommittéer (19). Dessa insatser blir än viktigare med alltmer komplexa och kostnadsdrivande terapier. Det blir en utmaning att skapa resurser och fortsatt främja kollegialt samarbete över specialitets- och organisatoriska gränser för att uppnå patientsäker och samhällsekonomiskt försvarbar farmakoterapeutisk kultur med integritet i relation till intresse- och lobbygrupper (19).

Behov inom utbildning och fortbildning

Utbildning och fortbildning går hand i hand. Klinisk farmakologi bör fortsatt ansvara för grund- och vidareutbildning av både läkare och sjuksköterskor i kliniska farmakologiska principer. Utbildningsinsatser för andra relevanta yrkesgrupper inom vården och verksamhetsförlagd utbildning av biomedicinska analytiker är viktiga för ämnet och dess sjukvårdsservice. Det behövs genomtänkta pedagogiska grepp där etablerade undervisningsformer (föreläsningar, självstudier, fallbaserad undervisning och seminarier) kompletteras, t.ex. som en strimma under hela studietiden med fördjupningar via IT-stödd pedagogik. Genom klinisk farmakologis nationella och internationella kontakter och samarbeten kan pedagogiska material delas och anpassas lokalt (29). En gemensam nationell elektronisk kunskapsbank och lärandeplattform för undervisning av läkarstudenter, ST-läkare och för fortbildning är önskvärd liksom utvärdering av kunskaper och färdigheter i rationell förskrivning i nya läkarutbildningen eller under det planerade kliniska introduktionsåret (30).

Lokalt kontra globalt perspektiv

Dagens värld är global och hälso- och sjukvården påverkas av gemensamma hot från bl.a. klimat och ökande internationella patient- och flyktingströmmar (21). Forskning, läkemedelsutveckling och registrering sker i internationellt samarbete och följer väsentligen enhetliga regelverk (31). Det finns kunskapsluckor och utmaningar kring läkemedelsbehandling i fattiga länder men ökad internationell rörlighet av studenter och forskare ger chans till kunskapsöverföring och forskningssamarbeten. IT-utvecklingen underlättar samarbetet i globala nätverk och stimulerar nya undervisningsformer. Klinisk farmakologi bör präglas av ett kombinerat GLOKALT (GLObalt och loKALI) perspektiv inom forskning, utbildning och sjukvårdsservice. Klinisk farmakologi har en lång tradition inom global medicin sedan dåvarande rektor Sune Bergström vid Karolinska Institutet initierade tropikfarmakologisk forskning vid avdelningen i början av 1980-talet. Kliniska farmakologer bör fortsatt engagera sig inom internationella organisationer. Genom att klinisk farmakologi vid KI/Karolinska Universitetssjukhuset driver ett mentorprogram på uppdrag av IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) och KI och IUPHAR har en samarbetsöverenskommelse kring forskning och utbildning från 2019 finns möjligheter till internationellt engagemang.

Avslutande ord

Farmakologiska upptäckter och genombrott har gett mänskligheten många botande och lindrande terapier. Utvecklingen fortsätter och närs av nyfikenhetsdriven farmakologisk forskning. Klassiska undervisningsmetoder bör kombineras med datorstödd pedagogik med perspektivet livslångt lärande. Hälso- och sjukvårdsservice bör även i framtiden omfatta laborativ, pedagogisk och konsultativ service för att bistå hälso- och sjukvården vid val och uppföljning av nya terapier. Med den uppsjö av påståenden och åsikter som florerar på nätet och i sociala medier har klinisk farmakologi en viktig uppgift att främja ett vetenskapligt förhållningssätt och erbjuda saklig och lättillgänglig information om läkemedel till hälso- och sjukvårdspersonal och patienter.

Referenser

1. Clinical pharmacology in health care, teaching and research. Consensus report from WHO, IUPHAR and CIOMS. Tillgänglig på www.cioms.ch/shop/product/clinical-pharmacology-in-health-care-teaching-and-research/. Anropad 13 mars 2019.
2. Eichelbaum M, Dahl ML, Sjöqvist F. Clinical pharmacology in Stockholm 50 years:report from the jubilee symposium. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:843-51.
3. Hökfelt T. Early attempts to visualize cortical monoamine nerve terminals. *Brain Res* 2016;1645:8-11.
4. Guedan S, Ruella M, June CH. Emerging cellular therapies for cancer. *Ann Rev Immunol* 2018 Dec 10. [Epub ahead of print].
5. Collins FS, Fottlieb S. Perspective. The next phase of human gene-therapy oversight. *New Engl J Med* 2018;379:1393-5.
6. Barkholt L, Voltz-Girolot C, Raine J et al. Regulatory watch: European regulatory experience with advanced therapy medicinal products. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Nov 30. doi: 10.1038/nrd.2018.200. [Epub ahead of print]
7. Mullard A. 2018 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:85-9.
8. Downing NS, Zhang AD, Ross JS. Regulatory review of new therapeutic agents: FDA versus EMA 2011-2015. *N Engl J Med* 2017;376:1386-7.
9. Morel CM, Acharya T, Broun D et al. Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. *Science* 2005;309:401-4.
10. Avataneo V, D'Avolio A, Cusato J et al. LC-MS application for therapeutic drug monitoring in alternative matrices. *J Pharm Biomed Anal* 2018;166:40-51.
11. Ullah S, Sandqvist S, Beck O. A liquid chromatography and tandem mass spectrometry method to determine 28 non-volatile drugs of abuse in exhaled breath. *J Pharm Biomed Anal* 2018;148:251-8.
12. Yang G, Pang G, Pang Z et al. Non-invasive flexible and stretchable wearable sensors with nano-based enhancement for chronic disease care. *IEEE Rev Biomed Eng* 2018 Dec 17. [Epub ahead of print]
13. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future: big data, machine learning and clinical medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1216-9.
14. Wexler A, Reiner PB. Oversight of direct-to-consumer neurotechnologies. *Science* 2019;363:234-5.

15. Bates DW, Landman A, Levine DM. Health apps and health policy: what is needed? *JAMA* 2018;320:1975-6.
16. Vosoughi S, Roy D, Aral S. The spread of true and false news online. *Science* 2018; 359:1146-51.
17. Godman B, Bucsics A, Vella Bonanno P et al. Barriers for access to new medicines: searching for the balance between rising costs and limited budgets. *Front Public Health* 2018;6:328.
18. Gustafsson LL, Almkvist H, Hjemdahl P et al. Modell för strukturerad introduktion av nya läkemedel: syftet är att erbjuda alla patienter ändamålsenlig behandling. *Läkartidningen* 2018;105: 2917-22.
19. Eriksen J, Gustafsson LL, Ateva K et al. High adherence to the 'Wise List' treatment recommendations in Stockholm: a 15-year retrospective review of a multifaceted approach promoting rational use of medicines. *BMJ Open* 2017;7:e014345.
20. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V et al. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med* 2015;13:74.
21. Watts N, Amann M, Arnell N et al. The 2018 report of the Lancet Countdown on health and climate change: shaping the health of nations for centuries to come. *Lancet* 2018; 392:2479-514.
22. Den oväntade nyttan. Vikten av fri forskning och hur värdefulla upptäckter kan dyka upp där ingen hade en aning om att man skulle leta. Rapport från Kungliga Vetenskapsakademien 2017. Anropad 190315.
23. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Prediction of drug response and adverse drugreactions: from twin studies to Next Generation Sequencing. *Eur J Pharm Sci* 2019;130:65-77.
24. Wallerstedt SM, Wettermark B, Hoffmann M. The first decade with the Swedish prescribed drug register - a systematic review of the output in the scientific literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 119:464-9.
25. Eichler HG, Bloechl-Daum B, Broich K et al. Data rich, information poor: can we use electronic health records to create a learning healthcare system for pharmaceuticals? *Clin Pharmacol Ther* 2018 Sep 4. doi: 10.1002/cpt.1226. [Epub ahead of print]
26. Salisbury C, Man MS, Bower P et al Management of multimorbidity using a patient-centred care model: a pragmatic cluster-randomised trial of the 3D approach. *Lancet* 2018;392:41-50.
27. Dreischulte T, Donnan P, Grant A et al. Safer prescribing: a trial of education, informatics and financial Incentives. *N Engl J Med* 2016;374:1053-64.
28. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE et al. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;1:25-32.

29. Faccenda E, Maxwell S, Szarek JL. The IUPHAR Pharmacology Education Project. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:45-8.
30. Maxwell SRJ, Coleman JJ, Bollington L et al. Prescribing safety assessment 2016: delivery of a national prescribing assessment to 7343 UK final-year medical students. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2249-58.
31. Lindstrom-Gommers L, Mullin T. International conference on harmonization: recent reforms as a driver of global regulatory harmonization and innovation in medical products. *Clin Pharm Ther* 2018;105:926-31.

Författarpresentation

Alván, Gunnar: Professor emeritus i klinisk farmakologi, f.d. överläkare och generaldirektör vid Läkemedelsverket i Uppsala 1999-2008. E-mail: k_alvan@hotmail.com

Andersson, Marine: Med dr, Informationsfarmaceut. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: marine.andersson@sll.se

Asker-Hagelberg, Charlotte: Docent i klinisk farmakologi, verksamhetsstrateg vid Läkemedelsverket i Uppsala. E-mail: charlotte.asker-hagelberg@lakemedelsverket.se

Asplund, Annika: Informationsfarmaceut. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: annika.asplund@sll.se

Beck, Olof: Adjungerad professor, chefskemist. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: olof.beck@ki.se

Beermann, Björn: Professor emeritus, f.d. överläkare och avdelningschef vid Läkemedelsverket i Uppsala 1987-2011. E-mail: beermannpost@gmail.com

Bergman, Ulf: Professor emeritus i klinisk farmakologi, f.d. överläkare, Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: ulf.bergman@ki.se

Breuer, Olof: Med dr, specialistläkare. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: olof.breuer@sll.se

Böttiger, Ylva: Professor i klinisk farmakologi, överläkare, verksamhetschef. Avdelningen för läkemedelsforskning, Institutionen för Medicin och Hälsa, Linköpings Universitet och avdelningen för klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Linköping. E-mail: ylva.bottiger@liu.se

Dahl, Marja-Liisa: Professor i klinisk farmakologi, överläkare och funktionsområdeschef. Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet och funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: marja-liisa.dahl@ki.se

Eiermann, Birgit: Med dr, apotekare, läkemedelssamordnare och forskare. Inera och Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: birgit.eiermann@ki.se

Eliasson, Erik: Professor i klinisk farmakologi, överläkare, funktionsområdeschef. Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet och funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: erik.eliasson@ki.se

Ericsson, Magnus: Fil.dr, funktionsområdeschef. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för klinisk

farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: magnus.ericsson@sll.se

Eriksen, Jaran: Med dr, specialistläkare. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: jaran.eriksen@ki.se

Ericzön, Bo-Göran: Professor i transplantationskirurgi, överläkare. Tema Trauma och Reparativ Medicin, Patientflöde Levertransplantation, Karolinska Universitetssjukhuset och Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: bo-goran.ericzon@ki.se

Fastbom, Johan: Professor i geriatrisk farmakologi, Aging Research Centre, Institutionen för Neurobiologi, Vårdvetenskap och Samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: johan.fastbom@ki.se

Fotoohi, Alan: Med dr, bitr. överläkare. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Institutionen för Medicin Solna, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: alan.fotoohi@sll.se

Gustafsson, Lars L: Senior professor i klinisk farmakologi, f.d. överläkare, Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet och Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: lars-l.gustafsson@ki.se

Helledén, Anders: Med dr, överläkare. Avdelningen för läkemedelsforskning, Institutionen för Medicin och Hälsa, Linköpings universitet och Avdelningen för klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Linköping. E-mail: anders.hellden@liu.se

Hjemdahl, Paul: Senior professor i klinisk farmakologi, överläkare, Institutionen för Medicin Solna och Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: paul.hjemdahl@ki.se

Lindemalm, Synnöve: Med dr, överläkare. Tema Barn och Kvinnosjukvård, Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för pediatrik, Institutionen för Klinisk Vetenskap, Intervention och Teknik (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: synnove.lindemalm@sll.se

Linder, Camilla: Doktorand, biomedicinsk analytiker. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: camilla.linder@sll.se

Lindh, Jonatan: Docent i klinisk farmakologi, överläkare. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: jonatan.lindh@ki.se

Odar-Cederlöf, Ingegerd: Docent, fd överläkare. Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: ingegerd.odar-cederlof@sll.se

Ovesjö, Marie-Louise: Med dr, överläkare. Läkemedelsenheten, Utvecklings- och kvalitetsavdelningen, Södersjukhuset och Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: marie-louise.hakansson-ovesjo@sll.se

Panagiotidis, Georgios: Docent, lektor i klinisk farmakologi, avdelningschef, överläkare. Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet och funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: georgios.panagiotidis@ki.se

Peterson, Curt: Professor emeritus i klinisk farmakologi, överläkare. Avdelningen för Läkemedelsforskning, Institutionen för Medicin och Hälsa, Linköpings Universitet. E-mail: curt.peterson@liu.se

Pohanka, Anton: Fil.dr., laboratorieenhetschef. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: anton.pohanka@sll.se

Raaschou, Pauline: Med dr, överläkare. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Institutionen för Medicin Solna, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: pauline.raaschou@sll.se

Rane, Anders: Senior professor, fd överläkare. Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: anders.rane@ki.se

Rosenborg, Staffan: Med. dr., överläkare, funktionsenhetschef. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: staffan.rosenborg@sll.se

Sjöqvist, Folke: Professor emeritus, fd överläkare. Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: folke.sjoqvist@ki.se

Stiller, Carl-Olav: Docent i klinisk farmakologi, överläkare. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Institutionen för Medicin Solna, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: carl-olav.stiller@ki.se

Tomson, Torbjörn: Senior professor, överläkare. Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet och Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: torbjorn.tomson@sll.se

Villén, Tomas: Sjukhuskemist. Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. E-mail: tomas.villen@sll.se

Westerholm, Barbro: Professor emeritus i läkemedelsepidemiologi, generaldirektör vid Socialstyrelsen 1979-85 och riksdagsledamot. E-mail: barbro.westerholm@riksdagen.se

Wettermark, Björn: Docent i klinisk farmakologi, apotekare och utredare. Avdelningen för klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin och Institutionen för Medicin

(läkemedelsepidemiologi) Karolinska Institutet, Stockholm och Research Stockholm. E-mail: bjorn.wettermark@ki.se

Wikström Jonsson, Eva: Docent i klinisk farmakologi, överläkare, funktionsenhetschef . Funktionsområde klinisk farmakologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset och Institutionen för Medicin Solna, Karolinska Institutet, Stockholm. E-mail: eva.wikstrom-jonsson@ki.se

Bilagor

1. Symposieprogram 21 april 2017

**2. Avhandlingar i klinisk farmakologi vid
Karolinska Institutet 1972 – 2019 (april)**

**3. Stiftelsens vetenskapliga och
pedagogiska verksamhet 1986 - 2017**

Bilaga 1.

Symposieprogram 21 april 2017

KLINISK FARMAKOLOGI I STOCKHOLM 50 ÅR – ÄMNETS BETYDELSE FÖR RATIONELL ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

Symposium arrangerat fredagen den 21 april, 2017 av Stiftelsen för klinisk farmakologi och farmakoterapi i anledning av dess 30-årsjubileum.

Svenska Läkaresällskapet, Klara Östra Kyrkogatan 10

Program

- 08.30 Så kom farmakologin in i sjukvården - historiska glimtar från KI/SLL:
Folke Sjöqvist, Rune Dahlqvist.
- 08.55 Stockholm bildar landets första läkemedelskommitté – från koncept till Kloka Listan
och Stockholms-modellen: Lars L. Gustafsson, Marie-Louise Ovesjö.
- 09.20 Från biverkningsrapportering till läkemedelsepidemiologi: Barbro Westerholm, Ulf
Bergman, Björn Wettermark
- 09.45 Klinisk farmakologi i Läkemedelsverkets tjänst: Gunnar Alván, Björn Beermann,
Charlotte Asker-Hagelberg.
- 10.10 Kaffe
- 10.30 Läkemedelsvärdering och strukturerat införande av nya läkemedel: Paul Hjemdahl,
Rickard Malmström.
- 10.50 Kunskapsstöd från Läkemedelsinformationscentralen, SFINX och Janus –
beslutsstöd vid bedside: Ylva Böttiger, Birgit Eiermann, Annika Asplund.
- 11.10 Utvecklingen av obstetrisk och pediatrik farmakologi: Anders Rane.
- 11.30 ePed – ett lärande beslutsunderlag: Synnöve Lindemalm.
- 11.40 Geriatrisk farmakologi: Johan Fastbom, Pauline Raaschou.
- 12.00 Lunch
- 13.20 Läkemedelsanalyser under 50 år (TDM): Olof Beck, Tomas Villén, Anton Pohanka.
- 13.45 Individualiserad farmakoterapi baserad på TDM och farmakogenetik med exempel
från psykofarmakologin: Marja-Liisa Dahl, Jonatan Lindh.
- Klinisk farmakologi inom andra discipliner:
- 14.10 Smärtbehandling: Anders Rane, Carl-Olav Stiller, Lars Ståhle
- 14.35 Behandlingen av epilepsi: Torbjörn Tomson.
- 14.55 Kaffe
- 15.20 Immunosuppression vid transplantation. Bo-Göran Eriksson, Staffan Rosenberg.
- 15.40 TDM inom onkologin: Curt Peterson, Alan Fotoohi.

- 16.00 TDM av infektionsläkemedel: Erik Eliasson, Jaran Eriksen.
- 16.25 Klinisk farmakologisk undervisning: grundutbildning och fortbildning av läkare, sjuksköterskor och annan sjukvårdspersonal: Georgios Panagiotidis, Eva Wikström Jonsson.
- 16.50 Slutord.

Bilaga 2.

Avhandlingar i klinisk farmakologi vid Karolinska Institutet 1972 – 2019 (april)

Handledare har varit forskare vid klinisk farmakologiska avdelningarna (Institutionen för Laboratoriemedicin vid Huddinge eller Institutionen för Medicin vid Solna). Avhandlingarna kan också ha utgått från andra avdelningar vid Karolinska Institutet, när handledaren haft anknytning till klinisk farmakologi. Avhandlingar försvarade vid andra lärosäten anges. Licentiatavhandlingar markeras. Alla övriga är doktorsavhandlingar.

Klinisk farmakologi, Institutionen för Laboratoriemedicin, Huddinge

Forskare vid avdelningen som varit handledare är: Eleni Aklillu, Gunnar Alván, Annie Arvidsson, Christer von Bahr, Olof Beck, Ulf Bergman, Linda Björkhem-Bergman, Leif Bertilsson, Olof Borgå, Ylva Böttiger, Marja-Liisa Dahl, Rune Dahlquist, Birgit Eiermann, Lena Ekström, Erik Eliasson, Örjan Ericsson, Jaran Eriksen, Magnus Ericsson, Lars L Gustafsson, Moustapha Hassan, Anders Helander, Jonatan Lindh, Rajaa A Mirghani, Ingegärd Odar-Cederlöf, Georgios Panagiotidis, Anders Rane, Jenny J Schulze, Folke Sjöqvist, Lars Stähle, Juliette Säwe, Gunnel Tybring, Christer von Bahr, Björn Wettermark, Bengt-Erik Wiholm.

Dessutom har ett stort antal forskare vid andra avdelningar varit huvud- eller bihandledare eftersom flera avhandlingar är tvärvetenskapliga.

De disputerade kommer förutom från Sverige från 22 olika länder.

1972

1. Balzar Alexanderson. *On interindividual variability in plasma levels of nortriptyline and desmethyl-imipramine in man: A pharmacokinetic and genetic study.*
2. Christer von Bahr. *Metabolism of tricyclic antidepressant drugs: Pharmacokinetic and molecular aspects.*

1973

3. Marie Åsberg. *Nortriptyline in the treatment of depression: Relationship between plasma levels and effects.*
4. Richard Tuck. *Antidepressant and neuroleptic drugs in patients: Some effects on noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons.*
5. Olof Borgå. *Studies on the protein binding and pharmacokinetics of nortriptyline in man.*
6. Anders Rane. *Drug metabolism in the human fetus and newborn infants.*

1974

7. Birgitta Kolmodin-Hedman. *Exposure of lindane and DDT and its effects on drug metabolism and serum lipoproteins.*
8. Lars Lund. *The importance of the plasma concentration of phenytoin in the treatment of grand mal epilepsy.*
9. Leif Bertilsson. *Quantitative determination of biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid by mass fragmentography: Methods and applications in depressed patients.*

10. Erling Karlsson. *Kinetic studies of procaine amide and a comparison of its antiarrhythmic effects with those of phenytoin.*
11. Gunnar Boman. *Clinical and experimental studies of rifampicin: Distribution, kinetics and drug interactions.*

1975

12. Ingegärd Odar Cederlöf. *Studies on the plasma protein binding of drugs in patients with renal failure.*

1976

13. Bo Siwers. *Clinical pharmacological assessment of some antidepressant drugs: methodological aspects.*

1977

14. Gustaf Plym Forshell. *The pharmacokinetic profile of the antidepressant drug lofepramine.*
15. Göran Boethius. *Prescription of drugs 1970-75 in the county of Jämtland, Sweden: Epidemiological and clinical aspects.*
16. Gunnar Alván. *Interindividual difference in drug disposition: principal aspects.*

1978

17. Ulf Bergman. *Studies of drug utilization. Clinical pharmacological and epidemiological aspects.*
18. Johan Elfström. *Effects of surgery on the pharmacokinetics of phenazone and phenytoin.*
19. Gunnar Ejvinsson. *Kinidinsyncope.*
20. Per Collste. *The pharmacokinetics of alprenolol and metoprolol in relation to beta-adrenoreceptor blockade and anti-hypertensive effect.*
21. Stuart Montgomery. *Measure of depression.*

1979

22. Kjell Haglund. *Studies of interindividual differences in antihypertensive response to alprenolol and metoprolol.*

1980

23. Bengt-Erik Wiholm. *On the accuracy of drug utilisation in health care.*
24. Lil Träskman-Bendz. *Depression and suicidal behaviour: a biochemical and pharmacological study.*
25. Christine Sonnhag. *Acute and long-term treatment of ventricular arrhythmia. Clinical studies with special reference to procainamide.*

1981

26. Roger Ekstrand. *Clinical effects and pharmacokinetics of indomethacin and salicylate.*
27. Britt Mellström. *Formation of active metabolites by demethylation and hydroxylation of tricyclic antidepressants in man.*

1982

28. Peter Seideman. *Pharmacokinetics and effect of prazosin in hypertension.*
29. Karin Schenck Gustafsson. *The quinidine-digoxin interaction. Effects of quinidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of digoxin.*
30. Annie Arvidsson. *Renal and biliary excretion of cephalosporins in man.*
31. Anna Åberg Wistedt. *A comparison between a serotonin and a noradrenaline uptake inhibitor in endogenous depression.*

1983

32. Gian Maria Pacifici. *Epoxyde detoxication pathways in the human fetus.*
33. Torbjörn Tomson. *Clinical effects of carbamazepine and its epoxyde metabolite-drug metabolic and kinetic aspects.*

1984

34. Lennart Öst. *Corticosteroids in renal transplantation.*
35. Juliette Säwe. *Oral morphine and methadone in the treatment of cancer pain.*
36. Göran Klintmalm. *Cyclosporine: A nephrotoxicity in human transplant patients-clinical use and methodological considerations.*
37. Lars Rombo. *Chloroquine concentrations in suppression and treatment of malaria-clinical use and methodological considerations.*
38. Anders Grahnén. *On pharmacokinetic strategies of drug control in Sweden. Principal aspects with special emphasis on bioavailability.*

1985

39. Lars I. Gustafsson. *Spinal opiate analgesia. Clinical and experimental aspects.*
40. Jan Sjövall. *Human pharmacokinetics of aminopenicillins: with special emphasis on absorption characteristics.*
41. Per Kragh-Sörensen. *Monitoring plasma concentration of nortriptyline. Methodological, pharmacokinetic and clinical aspects.*

1986

42. Oladapo Walker. *Comparative studies of chloroquine kinetics in healthy Swedes and Nigerians, including studies in children with kwashiorkor and adults with renal and hepatic disease.*
43. Conny Nordin. *On the contribution of 10-hydroxynortriptyline to the effects of nortriptyline in man.*
44. Stellan Högstedt. *Hypertension in pregnancy. An epidemiological, clinical and experimental study with special reference to metoprolol treatment*

1987

45. Edoardo Spina. *Hydroxylation of desmethylimipramine in man. In vivo and in vitro studies on the relationship to polymorphic debrisoquine oxidation.*
46. Eugen Steiner. *Polymorphic debrisoquine hydroxylation with special reference to the influence of hereditary and environmental factors, and the disposition of two model drugs in studies of drug oxidation: desipramine and phenytoin.*

47. Bo Billing. *Xanthines in asthma: studies on combination treatment with xanthines a β -agonist and on theophylline metabolism.*

1990

48. Anders Lindholm. *Cyclosporine A. Clinical pharmacokinetics and organ transplantation.*
49. Björn Mårtensson. *The serotonin system in depressive disorders: Effects of antidepressant treatment.*
50. Anders Wessling. *The national prescription survey. A data base for drug utilization studies in Sweden - results and experiences from the 1970s and 1980s.*
51. Yakoub Aden Abdi. *A rational approach to the treatment of Schistosoma Haematobium infection with metrifonate: clinical and pharmacological studies.*
52. Kjell K Karlsson. *On quinine and hearing.*
53. Marianne Keisu. *Agranulocytosis and aplastic anemia. Clinical, pharmacological and epidemiological aspects with special reference to sulfa-containing drugs.*
54. Göran Tomson. *Drug Utilisation Studies in Sri Lanka. Towards an understanding of medicines in society.*
55. Urban Hellgren. *Drug concentrations in antimalarial treatment and prophylaxis-relation to in vitro outcome and in vivo susceptibility.*

1991

56. Ann Hedman. *Biliary excretion with digoxin in man.*
57. Qun-Ying Yue. *Interindividual and interethnic differences in drug metabolism: studies on demethylation and glucuronidation of codeine.*

1992

58. Jan Hasselström. *On the kinetics, metabolism and effects of morphine, codeine and their metabolites.*
59. Birgitta Öhman. *The development and use of a clinical drug information system. Licentiatavhandling.*

1993

60. Gilles Paintaud. *Kinetics of drug absorption and influence of absorption rate on pharmacological effect. Studies on amoxicillin, ofloxacin, quinine and furosemide.*

1994

61. Gudrun Toresson. *N-terminally extended tachykinins in human cerebrospinal fluid.*
62. Ulf Bronner. *Pharmacokinetics of pentamidine. Focus on treatment of Trypanosoma gambiense sleeping sickness.*
63. Göran Isacson. *Depression, antidepressants and suicide. A study of the role of antidepressants in the prevention of suicide.*
64. Helena Staaf Lyrvall. *Problemorienterad läkemedelsinformation: en möjlighet att förbättra sjukvårdens kvalitet. Licentiatavhandling.*
65. Erasto Mapaba. *Susceptibility of Plasmodium falciparum to quinine in vitro: effect of drug concentrations, times of exposure and distribution of quinine. Licentiatavhandling.*

1995

66. Markus Jerling. *Population kinetics of antidepressant and neuroleptic drugs. Studies of therapeutic drug monitoring data to evaluate kinetic variability, drug interactions, nonlinear kinetics, and the influence of genetic factors.*
67. Collen M Masimirembwa. *Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes in a black African population.*
68. Göran Kennebäck. *The electrophysiological effects of carbamazepine in the human heart. Assessed by invasive and non-invasive techniques*

1996

69. Anders Nilsson. *Systemic absorption of glycine solution and the TUR syndrome. Clinical, pathophysiological and pharmacological aspects.*
70. Gunnel Tybring. *Enantioselective drug metabolism catalysed by the polymorphic CYP2D6 and CYP2C19. A methodological investigation focused on mianserin, mephentermine and omeprazole.*

1997

71. Anders Sundqvist. *Juvenile myoclonic epilepsy. Clinical, genetic, clinical pharmacological and neurophysiological studies.*
72. Monique Wakelkamp. *Furosemide dosage input- consequences for diuretic effect, tolerance and efficiency.*
73. Marianne Eriksson-Mjöberg. *Intravenous morphine after gynecological surgery- pain relief, endocrine and immune response.*
74. Ming Chang. *The utility of omeprazole as a probe for P4502C19.* Licentiatavhandling.

1998

75. Niklas Brynne. *Consequences of CYP2D6 polymorphism for the disposition and dynamics of tolterodine.*

1999

76. Natalia Borg. *Distribution of antiviral nucleoside analogues to brain and skin.*
77. Jan Persson. *Low dose ketamine. Analgesic and side-effects in patients and volunteers.*
78. Mohamed Sagar. *The importance of the CYP2C19 polymorphism for disposition and effects of omeprazole treatment.*
79. Raul Allan Kiiwet. *Drug utilization studies in support to decisions in drug policy in Estonia.*
80. Toomas Marandi. *Drug treatment of depression in Estonia.*
Avhandlingen försvarades vid hemmauniversitetet (Tartu University, Estland) medverkande med handledning från Karolinska Institutet.

2000

81. Per Dalén. *Pharmacokinetic consequences of CYP2D6 genotypes with emphasis on gene duplication/amplification.*
82. Jan Stålhammar. *Drug treatment practice in diabetes mellitus during 1975-1994. Population-based pharmacoepidemiological studies.*

Avhandlingen försvarades vid hemmauniversitetet (Uppsala Universitet, Sverige) med medverkande handledning från Karolinska Institutet.

83. Ylva Böttiger. *Metabolic drug interactions in man: methodological aspects on in vivo studies.*

84. Erik Berninger. *Quinine as a model for the study of cochlear hearing loss in humans*

2001

85. Torbjörn Söderström. *Molecular endocrinology of target enzymes in androgen metabolism – implications for prostate cancer.*

86. Karin Herrlin. *CYP2C19 catalyzed drug metabolism in different populations.*

87. Niklas Finnström. *Variation and comparison of cytochromes P450 in human liver and blood – with emphasis on gene expression.*

2002

88. Umit Yasar. *Cytochrome P450 2C9 polymorphism: Interindividual differences in drug metabolism and phenotyping methodology.*

89. Rajaa A Mirghani. *Quinine Metabolism in man: emphasis on the 3-hydroxylation as a biomarker reaction for the activity of CYP3A4.*

90. Hyung-Keun Roh. *Drug metabolic capacity in Koreans: CYP2D6 & CYP2C19 pheno- and genotype relationships in healthy volunteers and in patients.*

91. Anna Nordmark. *Functional features of human cytochrome P450 1A2: with special focus on caffeine and melatonin metabolism.*

92. Martin Lindberger. *Monitoring of antiepileptic drugs using microdialysis: methodological and clinical aspects.*

93. Kerstin Jorsäter-Blomberg. *A Swedish Case Control Network for studies of drug induced morbidity – acute pancreatitis: an epidemiological investigation.* Licentiatavhandling.

2003

94. Maria Gabriella Scordo. *Cytochrome P450 2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms: Evaluation of genotyping as a tool for individualised treatment.*

95. Eva Arlander. *Explorative clinical development of ropivacaine, a local anaesthetic, in ulcerative colitis.*

96. Agneta Wennerholm. *Characteristics of Cytochrome P450 – catalysed drug metabolism with focus on a black Tanzanian population: genetics, phenotypic expression and methodology.*

97. Magnus Christensen. *Experimental design of phenotyping probe drugs with emphasis on CYP1A2 – their use in studies on genetic and environmental regulation of drug metabolism.*

98. Anette Bruchfeld. *Hepatitis C in chronic kidney disease and kidney transplantation – with special reference to epidemiology and treatment.*

2004

99. Haning Xie. *Pharmacogenetic and pharmacokinetic studies of cyclophosphamide in cell, animal and human.*

100. Björn Wettermark. *Drug Utilization 90 %: using aggregate drug statistics for the quality assessment of prescribing.*

101. Mike Ufer. *The in-vitro and in-vivo metabolism of the oral anticoagulant phenprocoumon as influenced by genetic polymorphisms of cytochrome P450 2C9.*

102. Carina Ursing. *Metabolism of melatonin – with special focus on the influence of cytochrome P450 1A2.*

2005

103. Karin Lindahl. *Ribavirin-dose and concentration in treatment of chronic hepatitis C infected patients.*
104. Mia Sandberg-Lundblad. *Interindividual variation in drug metabolism with focus on polymorphic cytochrome P4502C9.*
105. Omary Minzi. *Development and applications of high pressure liquid chromatographic methods for monitoring the utilization of antimalarial drugs in endemic areas.*
Avhandlingen försvarades vid hemmauniversitetet (Muhimbili University of Health and Allied Sciences i Dar-es-Salaam, Tanzania) men med handledning huvudsakligen från Karolinska Institutet.

2006

106. Kerstin Jorsäter-Blomgren. *An epidemiological study of drug-induced acute pancreatitis utilizing a Swedish case-control network.*
107. Jaran Eriksen. *Managing childhood malaria in rural Tanzania: focusing on drug use and resistance.*
108. Elin Kimland. *Off-label drug treatment and related problems in children – A register based investigation.* Licentiatavhandling.

2007

109. Celestino Obua. *Fixed-dose chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine treatment of malaria: outcome and pharmacokinetic aspects.*
110. Jenny Jakobsson Schulze. *Genetics of androgen disposition: implications for doping tests.*

2008

111. Karin Kanebratt. *Induction of human cytochrome P450 enzymes: predictive in vitro models and rifampicin induction in vivo.*
112. Ksenia Goyachkina. *Observational and experimental studies of drug treatment of infection and myocardial infarction/depression in a hospital in St Petersburg.* Licentiatavhandling.
113. Roza Ghotbi. *Genetic, epigenetic and environmental factors of importance for CYP1A2 catalyzed drug metabolism.*

2009

114. Pia Bastholm Rahmner. *Doctors and drugs: how Swedish emergency and family physicians understand drug prescribing.*
115. Filip Josephson. *Studies on the clinical pharmacology of antiretroviral agents.*
116. Jonatan Lindh. *Major determinants of outcome and dosing in warfarin treatment.*
117. Mats Olsson. *The role of the prostate in androgen metabolism.*
118. Muhammad Ntale. *Antimalarial drug levels in biological samples: methods and applications.*
Avhandlingen försvarades vid hemmauniversitetet (Makerere University i Kampala, Uganda) men med handledning huvudsakligen från Karolinska institutet.
119. Buster Mannheimer. *Drug-related problems with special emphasis on drug: drug interactions*
120. Winfred Adrine Tumwikirize. *Drug information and monitoring services in Uganda: studies on Drug Information Services and adverse drug reactions.*
Avhandlingen försvarades vid hemmauniversitetet (Makerere University i Kampala, Uganda) men huvudsakligen handledning från Karolinska institutet.

2010

121. Annika Allqvist. *The role of CYP3A4/5 in alprazolam metabolism.*
122. Anders Helldén. *Aciclovir-induced neuropsychiatric symptoms: a clinical pharmacology study.*
123. Anders Sundström. *Methods in pharmacoepidemiology: Four studies, four settings.*
124. Elin Kimland Eyfells. *Drug treatment in children with focus on off-label drug use.*
125. Jessica Mwinyi. *CYP2C19 and CYP2C9: new aspects of pharmacogenetics and transcriptional regulation.*
126. Staffan Rosenborg. *CYP2C-dependent drug metabolism in vivo; influence of genetics and drug interactions*

2011

127. Margareta Ramsjö. *CYP2C19 and CYP2C9 geno- and phenotypes in healthy Swedish and Korean subjects.* Licentiatavhandling.
128. Brian Godman. *Evaluating the impact of generic prescribing to improving the cost-effectiveness of drug use in ambulatory care throughout Europe.*
Avhandlingen försvarades vid Open University i Storbritannien. Medverkande handledare från Karolinska Institutet.
129. Helena Karypidis. *Steroid metabolism in human reproductive organs.*
130. Elisabeth Skogh. *Studies on variability in olanzapine disposition.* Licentiatavhandling.
Avhandlingen försvarades vid Hälsouniversitetet i Linköping. Medverkande handledare från Karolinska Institutet.
131. Jackson K Mukonzo. *Pharmacogenetic aspects of HIV/AIDS, tuberculosis and malaria: Emphasis on Ugandan population.*

2012

132. Getnet Yimer Ali. *Incidence, predictors and biomarkers for antiretroviral and/or anti-tuberculosis drugs induced liver injury.*
133. Natasa Djordjevic. *Importance of pharmacogenetic and environmental factors for variation in caffeine disposition: with special emphasis on CYP1A2, CYP2A6, NAT2 and XO.*
134. Cristine Skogastierna. *Pleiotropic effects of HMG-COA reductase inhibitors: studies in vitro and in vivo.*

2013

135. Ksenia Goryachkina. *Clinical studies on drug treatment of hospitalised patients: general infectious diseases and acute myocardial infarction.*
136. Abiy H Eyakem. *Pharmacokinetic and Pharmacogenetic aspects of drug-drug interactions between antiretroviral and antituberculosis drugs in Ethiopian patients: implication for optimization of TB-HIV co-treatment.*
138. Nina Gårevik. *Quantitative influence of exogenous androgens on serum lipid profile and endocrine functions.*
139. Eliford Ngaimisi Kitabi. *Optimization of HIV and tuberculosis co-treatment in Tanzanian patients: emphasis on pharmacogenetics and drug interactions.*
140. Sarah Nanzigu. *Treatment outcomes in Uganda: the impact of baseline characteristics and variability in pharmacokinetics and pharmacogenetics of antiretroviral drugs.*

141. Sabina Mugusi. *Optimization of HIV and tuberculosis co-treatment in Tanzania: drug-drug interactions and clinical outcomes.*

2014

142. Maria Andersson. *Analytical studies of morphine and related substances using LC-MS/MS.*
143. Marine Andersson. *Drug-drug interactions: from knowledge base to clinical impact.*
144. Ming Chang. *CYP2C19 polymorphisms in drug metabolism and response.*

2015

145. Fazleen Haslinda Mohad Hatta. *The impact of genetics, environmental and geographical factors on interindividual and inter-ethnic differences in CYP2C9-catalysed drug metabolism.*

2016

146. Lisa Forsberg. *Fetal exposure to neurotropic drugs: neonatal effects and long-term outcome.*
147. Erik Sparve. *Clinical studies of CYP3A4 and P-glycoprotein.* Licentiatavhandling.
148. Norah Mwebaza. *Effect of local food on lumefantrine bioavailability and population pharmacokinetics in Ugandan children with malaria.*

2017

149. Hadi Molanaei. *Studies of drug disposition in hemodialysis patients: impact of genetics, inflammation and vitamin D.*

2018

150. Alphonse Zakane Sidagna. *The use of computerized clinical decision support system in maternal and neonatal care in rural Africa: enthusiasm and concerns.* Licentiatavhandling.
151. Jenny Mullen. *Urinary steroid profiles in doping testing: in relation to natural variation and drug administration.*
152. Madeleine Petersson Bergstrand. *Bioanalytical studies of designer benzodiazepines.*

Klinisk farmakologi, Institutionen för Medicin, Solna

Forskare vid avdelningen som varit handledare är Morten Andersen, Charlotte Asker Hagelberg, Olof Beck, Lars-Olof Boreus, Alan Fotoohi, Paul Hjemdahl, Pierre Lafolie, Nailin Li, Jan Liliemark, Rickard Malmström, Arne Nergårdh, Curt Peterson, Carl-Olav Stiller, Sigurd Vitols, Björn Wettermark, Eva Wikström Jonsson.

Dessutom har ett stort antal forskare vid andra avdelningar varit huvud- eller bihandledare eftersom flera avhandlingar är tvärvetenskapliga.

1973

1. Arne Nergårdh. *Autonoma receptorfunktioner vid kongenital neurogen blåsrubbing: en klinisk och experimentell studie.*

1974

2. Birgitta Jalling. *Studier över fenemalbehandling: en metodologisk, farmakokinetisk och klinisk undersökning.*

1981

3. Anna-Stina Naglo. *Inkontinens hos barn med ryggmärgsmisbildning: diagnos och farmakoterapi vid hyperaktivitet i urinblåsan under fyllnadsfas.*

1982

4. Ann-Charlotte Kinn. *Urodynamics and renal function in hydronephrosis.*

1984

5. Anders Wallin. *Evaluation of phenobarbital as prophylaxis against neonatal jaundice: pharmacokinetic and behavioral aspects.*

1985

6. Lars Hergren. *Drug disposition during human development: studies with special reference to drug distribution in blood.*
7. Kjell Larsson. *Studies of sympatbo-adrenal reactivity and adrenoceptor function in broncbial asthma.*
8. Henry Nisell. *Studies of cardiovascular and sympatbo-adrenal function in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension.*

1986

9. Thomas Bradley. *Noradrenaline and dopamine release from the canine kidney on activation of renal nerves.*
10. Jan Liliemark. *Pharmacokinetic studies on ara-C in acute leukemia with special emphasis on the intracellular pharmacokinetics of ara-CTP.*
11. Mats Rudling. *Low density lipoprotein receptors in normal and malignant tissues: physiological aspects and clinical significance.*

1987

12. Thomas Kahan. *Prejunctional adrenergic receptors and sympathetic neurotransmission studies in canine skeletal muscle vasculature in situ.*

1988

13. Salah Hayder. *Maintenance therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia.*

1989

14. Arne Martinsson. *In vivo and in vitro studies of adrenergic receptor sensitivity in humans.*

15. Bo Tidgren. *Renal responses to sympatho-adrenal activation in humans: with special reference to renal catecholamine and renin release.*

1990

16. Pierre Lafolie. *Clinical pharmacological aspects of 6-mercaptopurine in maintenance therapy of childhood leukemia.*

1991

17. Thomas Larsson. *Sympatho-adrenal activation of platelets in vivo.*

1992

18. Per Åmark. *Detrusor hyperactivity in children with neurogenic bladders.*

1993

19. Astrid Gruber. *Clinical and experimental studies on human leukemias with special reference to multidrug resistance.*
20. Jonas Schwieler. *Interactions between the renin-angiotensin system and peripheral sympathetic neurotransmission: studies in skeletal muscle in vivo.*
21. Hans Quiding. *Analgesia in man: methodological aspects with special emphasis on codeine*

1994

22. Håkan Wallén. *Platelet reactivity and effects of treatment with antiischemic or antiplatelet drugs.*

1995

23. Eva Liliemark. *Studies on podophyllotoxin derivatives; etoposide pharmacokinetics and liposomal formulation of teniposide.*

1996

24. Freidouh Albertioni. *Studies on methotrexate and cladribine: bioanalytical, pharmacokinetic and clinical aspects.*
25. Anders Bröijersén. *Platelet function in hyperlipoproteinemia and effects of lipid-lowering treatment.*

1997

26. Claes Held. *Studies on stable angina pectoris: risk indicators, prognosis and effects of verapamil or metoprolol treatment.*
27. Madeleine Lindqvist. *Cardiovascular and sympatho-adrenal responses to mental stress: with special reference to the regulation of human forearm blood flow.*
28. Anita Zetterlund. *Function of β_2 -adrenoceptors on alveolar macrophages.*

1998

29. Susanne Börjeson. *Nausea and emesis in cancer chemotherapy: aspects of occurrence, assessment and treatment.*

1999

30. Johanna Albert. *Effects of nitric oxide on hemostasis with special attention to platelet function.*
31. Lennart Forslund. *Prognostic implications of exercise induced and ambulatory ischemia in patients with stable angina pectoris.*
32. Nailin Li. *Platelet and leukocyte activation and their interaction in experimental prothrombotic and inflammatory states.*
33. Margareta Some. *Studies on 5-hydroxytryptophol and the metabolic interaction between serotonin and ethanol.*
34. Rong Zhou. *Topoisomerase II and drug resistance in leukemic cells.* Licentiatexamen.

2001

35. Maria Dahlin. *Pharmacodynamics of low-dose clonazepam in children with epilepsy or spasticity: neurophysiological and clinical studies.*
36. Loukas Tatidis. *Cholesterol turnover in acute myelogenous leukemia with special emphasis on regulation of low density lipoprotein receptor expression in leukemic cells.*

2003

37. Hu Hu. *Platelet and leukocyte activation, and platelet-leukocyte cross-talk: mechanistic aspects with special reference to diabetes mellitus.*

2004

38. Michèle Masquelier. *Leukemia chemotherapy: experimental studies on pharmacological optimisation.*
39. Helena Nordgren. *Mass spectrometry in the search for new drugs of abuse: method development and clinical application.*

2005

40. Marianne Yngen. *Platelet function in Diabetes Mellitus. Relationships to hyperglycaemia, antidiabetic treatment and microangiopathy.*

2006

41. Inger Öhman. *Newer antiepileptics drugs in women of child-bearing age: pharmacokinetic studies during pregnancy, breastfeeding, and contraception.*

2007

42. Nikolai Stephanson. *Liquid chromatography: mass spectrometry study of two biochemical alcohol biomarkers.*

2008

43. Lydia Benedich Kahn. *Neurotrophins and nitric oxide in relation to airway responses in experimental asthma in vivo.*
44. Birgitta Norstedt Wikner. *Register-based studies of delivery outcome after maternal use of some common drugs.*

2009

45. Kristian Björnstad. *Mass spectrometric investigation of intoxications with plant-derived psychoactive substances.*
46. Marianne Heibert Arnlind. *Asthma treatment in primary care. Studies of variability and health economic aspects.*
47. Mika Nokela. *The applicability of patient-reported outcomes in primary care. Monitoring of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease.*
48. Muhammad Ntale. *Antimalarial drug levels in biological samples: methods and applications.*
49. Masoud Razmara. *Platelet dysfunction in diabetes mellitus: Impact of hyperglycemia and glycoprotein GPIIb/IIIa inhibition.*

2010

50. Alex Bogason. *Anthracycline pharmacodynamics and pharmacokinetics in acute myeloid leukemia.*
51. Rana Said. *Application of new technology: MEPS and LC-MS/MS for determination of therapeutic drugs.*

2011

52. Yufang Zheng. *Development and application of an LC-MS method for the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PETH) on blood.*

2013

53. Hazhar Karim. *Pharmacological studies on uptake, metabolism, and resistance to anti-cancer drugs: insights into the treatment of leukemia.*
54. Naama Keenan. *Studies on the reliability of biomarkers for alcohol use and abuse.*

2014

55. Fatin Affas. *Local infiltration Analgesia in knee and hip arthroplasty efficacy and safety.*
56. Tora Almquist. *Effect of lipid-lowering treatment on platelet function and hemostatic mechanisms in diabetic patients: influence of chronic kidney disease and inflammatory parameters.*
57. Galia Spectre. *Platelet function in diabetes mellitus. Studies on postprandial platelet activation and aspirin treatment.*
58. Linjing Zhu. *Platelet-lymphocyte cross-talk in atherogenesis: Experimental studies on platelet-regulated lymphocyte adhesion and CD4⁺ T cell activation.*

2015

59. Zhangsen Huang. *Platelet angiogenic activities and their regulation on endothelial progenitor cell function.*

2016

60. Maria Ingemansson. *Evidence-based practice for children with asthma in primary care: quality of management and effects of learning.*
61. Xinyan Miao. *Platelet angiogenic activities: a concert of multiple players.*

2017

62. Tomas Forslund. *Antithrombotic treatment of atrial fibrillation before and after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) in the Stockholm healthcare region.*

2019

63. Diana Rydberg. *Sex differences in adverse drug events from cardiovascular medicines in routine care.*

Bilaga 3.

Presentation av Stiftelsen för Klinisk farmakologi och farmakoterapi och dess vetenskapliga och pedagogiska verksamhet 2014-2018

Stiftelsen för Klinisk farmakologi och farmakoterapi grundades den 27:e juni 1984. Den stod som värd för den fjärde världskongressen i Klinisk Farmakologi och Farmakoterapi (Clinical Pharmacology and Therapeutics, CPT) i Stockholm sommaren 1986. Överskottet från kongressen utgör huvuddelen av stiftelsekapitalet. Stiftelsens ändamål är att *"främja vetenskaplig forskning samt lämna understöd för utbildning och undervisning inom ämnesområdet klinisk farmakologi och farmakoterapi"*. Stiftelsen har under sin snart 35-åriga verksamhet anordnat symposier, givit bidrag till kurser och nätverksarbete, delat ut resestipendier för kongressdeltagande och längre forskningsvistelser. Yngre forskare har fått stöd för mindre forskningsprojekt. Under de senaste fem åren har Stiftelsen genomfört följande aktiviteter:

2014

Stöd för att arrangera nationella klinisk farmakologiska dagar i Stockholm 2014.

Stöd till svensk-finskt symposium i klinisk farmakologi i Helsingfors inklusive konferensresa.

Stipendium för postdoc-studier vid National Institute on Drug Abuse (NIDA) i Baltimore, USA.

Två resestipendier för aktivt deltagande vid världskongressen i farmakologi och klinisk farmakologi i Kapstaden samt fyra resebidrag för att delta i europeisk kongress i Therapeutic Drug Monitoring i Prag.

2015

Stöd för att arrangera nationella klinisk farmakologiska dagar i Göteborg 2015.

Stöd till nationell grundkurs i klinisk farmakokinetik arrangerad av Klinisk farmakologi vid Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm i maj 2016.

Stöd till förberedelser för att arrangera europeisk kongress i regi av European Association for Clinical Pharmacology & Therapeutics (EACPT) i Stockholm 2019.

Stöd att arrangera Jubileumssymposium (Klinisk farmakologi i Stockholm 50 år) 2016.

Stöd till nationellt möte i Stockholm för verksamhetschefer och ämnesföreträdare i klinisk farmakologi i Sverige.

Stöd för resa och uppehåll för deltagande i kurs i hälsoekonomi vid London School of Economics and Political Science.

Resestipendier för deltagande i kongress arrangerad av The International Association of Forensic Toxicologists (IIAFT) i Florens, Italien (2 st), European Association for Clinical Pharmacology & Therapeutics (EACPT) i Madrid, Spanien (4 st) samt International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) i Rotterdam (3 st).

Stöd till resa, logi och uppehälle för gästbesök vid Karolinska Institutet av professor Michael Orme från Universitetet i Liverpool, Storbritannien.

Lagstadgat årsmöte hölls där professor Ylva Böttiger och docent Jörn Schneede invaldes som suppleanter i styrelsen för tre år. Styrelsen bestod sedan 2014 av de ordinarie ledamöterna professor Folke Sjöqvist (ordförande), med. dr. Staffan Rosenberg (sekreterare), professor Gunnar Alván, professor Marja-Liisa Dahl och docent Susanna Wallerstedt.

2016

Stöd för att arrangera nationella klinisk farmakologiska dagar i Uppsala april 2016.

Stöd till nationellt möte i Uppsala för verksamhetschefer och ämnesföreträdare i Klinisk farmakologi i Sverige.

Stöd till introduktionskurs i klinisk farmakokinetik på engelska. Den genomfördes på Karolinska Universitetssjukhuset i november 2016 med deltagare från Sverige, Uganda och Litauen.

Stöd för arrangemang vid 25-årsjubileum av klinisk farmakologi i Umeå.

Beslut att utlysa stipendier för specialist- och vidareutbildning genom rotation vid olika kliniker/lärosäten i Sverige. Inga ansökningar inkom dock.

Stöd för nationellt deltagande i de internationella organisationerna *Union Européenne des Médecins Spécialistes* (UEMS) och European Association of Clinical Pharmacology & Therapeutics (EACPT).

Stöd för deltagande i styrelsemöten i EACPT.

Styrelsen har bestått av ordinarie ledamöterna professor Folke Sjöqvist (ordförande), med. dr. Staffan Rosenberg (sekreterare), professor Gunnar Alván, professor Marja-Liisa Dahl och docent Susanna Wallerstedt förordnade på 3 år fram till 2017 samt suppleanterna professor Ylva Böttiger och docent Jörn Schneede med två-årsförordnande till 2017.

2017

Ett resestipendium beviljades för kongressdeltagande i EACPT i Prag, Tjeckien, och två för IATDMCT i Kyoto, Japan.

Stöd för studieresa till Homburg i Saar, Tyskland, för förvärvande och fördjupande av kunskaper inom klinisk toxikologi/internetdroger.

Utvidgat anslag för arrangemang och dokumentation av jubileumssymposiet om klinisk farmakologi 50 år i Stockholm.

Jubileumssymposium genomfördes framgångsrikt i Stockholm i april. Mötet rönt god uppmärksamhet och en symposierapport publicerades i *European Journal of Clinical Pharmacology* i januari 2018.

Till ny styrelse utsågs för 3 år som ordinarie ledamöter professor Folke Sjöqvist (ordförande), med. dr. Staffan Rosenborg (sekreterare), professor Marja-Liisa Dahl, docent Georgios Panagiotidis och professor Lars L Gustafsson. Inga suppleanter valdes. Professor Gunnar Alván avtackades med minnesgåva efter 33 års hängivet arbete i Styrelsen.

Minnesgåvor till Läkare utan gränser med anledning av frånfalle under året av professor Anders Rosén, Stockholm, och professor Giampaolo Velo, Verona, Italien.

2018

Bidrag lämnades för att anordna Farmakologidagarna i Linköping i april 2018.

Professor Lars L Gustafsson utsågs i maj till vice ordförande och att leda styrelsearbetet under ordförandens sjukfrånvaro.

Arbetet med att få in och redigera bidrag till Jubileumsboken har fortskridit under hela året. Publiceringen beräknas ske under våren 2019.

Ny utlysning av stipendier för specialist- och vidareutbildning genom rotation vid olika klinisk farmakologiska kliniker/lärosäten. En ansökan inkom och beviljades bidrag för fyra veckors gästvistelse vid Klinisk farmakologi vid S:t Olavs hospital i Trondheim, Norge.

Tre resestipendier beviljades för deltagande vid den farmakologiska världskongressen WCP i Kyoto, Japan, sommaren 2018. Ett resestipendium beviljades även för kongressdeltagande och styrelsearbete vid IATDMCT i Brisbane, Australien i september 2018.

Medel anslogs för att arrangera en internationell workshop om beslutsstöd i Stockholm i januari 2019: *"User adapted knowledge bases and real world evidence in medicine and pharmacology; data acquisition, design, maintenance and evaluation"*.

Anslag beviljades för att genomföra kurserna "Kvalitetssäkring i klinisk forskning" (Pierre Lafolie) och "Klinisk farmakokinetik och farmakodynamik – analys och klinisk tillämpning" (Olof Breuer och Staffan Rosenborg). Kurserna arrangeras vid Karolinska Institutet respektive Karolinska Universitetssjukhuset.

Styrelsen har vidare under året arbetat med en tvåårig verksamhetsplan utgående från de fyra perspektiven Utbildning, Forskning, Sjukvård samt Nationell och internationell samverkan. Prioriterade aktiviteter är bl.a. stöd till att öka kursutbudet inom klinisk farmakologi, resestipendier för aktivt deltagande i kongresser och medel för att arrangera nationella och internationella möten.

Bildomslag

Bilden på omslaget är symbolen för tredje världskongressen i klinisk farmakologi och farmakoterapi CPT (Clinical Pharmacology and Therapeutics) som arrangerades i Stockholm 1986. Stiftelsen grundades 1984 och stod som värd för CPT86. Det blev ett visst överskott från kongressen och sponsorerna ville inte ha tillbaka sina pengar. Dessa pengar är grunden för stiftelsens kapital vars avkastning går till att främja ämnet klinisk farmakologi nationellt.