

## Mage-tarm

### PPI (protonpumpsinhibitor)

Vid avslutning av längre PPI-behandling föreligger risk för utsättningsbesvär pga rebound-syrasekretion. Enligt FAS-UT 3 rekommenderas försiktig uttrappning om PPI-behandling pågått i mer än 2 månader. Sedan hösten 2015 finns ordinationsmallar för uttrappning av 20 och 40 mg omeprazol samt 40 mg esomeprazol i Cosmic.

Priserna för 1 x 40mg respektive 2 x 20mg är sedan hösten 2013 jämförbara. Det finns således inte längre något ekonomiskt incitament att ordinera omeprazol 2 x 20mg till en patient som behöver en dos på 40 mg en gång dagligen.

Priset på esomeprazol har ökat jämfört med 2014 och har hittills under 2015 legat väsentligen högre än omeprazol. Enligt periodensvara för september 2015 var exempelvis 40 mg esomeprazol 3-4 ggr dyrare än 40 mg omeprazol. 40 mg esomeprazol är i teorin något mer potent än 40 mg omeprazol. 40 mg esomeprazol kan därför vara värt att prova om inte 40 mg omeprazol är tillräckligt.

Informationen i FASS angående när omeprazol ska intas i förhållande till mat varierar beroende på fabrikat. Av vetenskapliga rapporter att döma förefaller val av tidpunkt för administrering i förhållande till måltid ej ha någon signifikant påverkan på effekten (pH-kontrollen) vid steady state. Möjligen är det en fördel att ta omeprazol minst 15 minuter före måltid i det initiala skedet av en kur.

Läkemedelsverket har i olika omgångar (2009-2010) publicerat information om att PPI kan minska den trombocythämmande effekten av klopidogrel. Informationen mynnade ut i att den största risken för interaktion finns med omeprazol och esomeprazol. Dock säger man också att kliniska studier ej entydigt påvisat klinisk relevans av dessa interaktioner. Läkemedelsverket rekommenderade slutligen att välja annat PPI än omeprazol eller esomeprazol vid samtidig behandling med klopidogrel. I interaktionsdatabasen Sfinx faller kombinationerna klopidogrel och omeprazol eller esomeprazol ut som C4-interaktioner (ändrad från D-interaktion till C-interaktion i januari 2015). CYP 2C19 har en viktig roll vid metabolismen för PPI. Samma enzym är delaktigt i aktiveringen av klopidogrel. Samberoendet av CYP 2C19 pekas i litteraturen ut som möjlig orsak till interaktion. Då klassificeringen av interaktionen sedan januari 2015 är sänkt från ”D” till ”C”, allt annat väsentligen oförändrat, väljer

terapigruppen att ta bort skrivningen ”i första hand pantoprazol vid samtidig klopido­gel­behandling” i 2016 års Rekommenderade läkemedel. Utifrån nuvarande kunskapsläge gör terapigruppen bedömningen att interaktionen sannolikt inte är kliniskt relevant för de flesta patienter. Pantoprazol är dock fortfarande den PPI som har visat minst potentiell interaktionsrisk med klopido­gel. Vid oro för interaktion rekommenderas därför pantoprazol i första hand.

### **Metoklopramid (exv Primperan)**

I september 2013 publicerades ändrade rekommendationer gällande användning av metoklopramid (Primperan). På grund av risk för potentiellt allvarliga neurologiska biverkningar, ändrade Europeiska Läkemedelsmyndigheten 2013 rekommendationerna angående metoklopramid. Ändringarna innebär att man rekommenderar upp till högst 5 dagars behandling, sänkt maxdos per dag till 10 mg x 3 samt en begränsning i godkända indikationer.

### **Analfissurer**

Smärta i samband med analfissurer kan egenvårdas med Xylocain. Vid behov kan Rectogesic (glyceryltrinitrat) förskrivas. Om Rectogesic ej tolereras/är lämpligt så finns det alternativa produkter som kan övervägas. Alternativen är extemporeprodukter från Apotek Produktion och Laboratorier (APL). Dels finns 0.1% alternativt 0.2% Glycerylnitrat i Unguentum Merck. Dessa två alternativ är något ”svagare” än Rectogesic (20% respektive 40% av styrkan i Rectogesic) och kan möjligtvis minska risken för överdosering/biverkningar. De innehåller inte, till skillnad från Rectogesic, lanolin (ullfett) vilket gör dem lämpliga vid lanolinöverkänslighet. Ett annat alternativ med likvärdig effekt är Diltiazem APL rektalsalva 2% (Läkemedelsboken 2014).

### **Diarré**

För patienter som har misstänkt gallinducerad diarré där loperamid inte hjälper kan Questran prövas.

### **Förstoppning**

För information angående Constella, Resolor och Moventig, se rubrik nyare läkemedel nedan.

Angående opioidutlöst förstoppning: Inget laxermedel är på vetenskaplig grund effektivare än något annat och inget laxermedel är kontraindicerat vid opioidutlöst förstoppning. Bulkmedel bör inte nyinsättas men kan ges till patienter som sedan tidigare har denna behandling (Läkemedelsboken 2015).

## Hemorroider

Xyloproct eller Scheriproct rekommenderas i första hand. Bägge finns tillgängliga receptfritt och ingår ej i förmånen. Xyloproct innehåller glukokortikoiden hydrokortison i kombination med lidokain. Scheriproct innehåller glukokortikoiden prednisolon i kombination med cinkokain. Om behov av ett starkare kortisonpreparat föreligger finns Doloproct (fluokortolon, stark glukokortikoid, + lidokain) att tillgå som alternativ. Doloproct ingår ej i förmånen och kan endast skrivas på recept.

## IBS

IBS handläggs vanligtvis inom primärvården. För behandling av symptom i samband med IBS hänvisas till Svensk Gastroenterologisk förenings riktlinje (se länk nedan).

I augusti 2015 släppte SBU en rapport som handlar om behandling av IBS med fibrer (bulkmedel, se länk nedan). Rapporten, som är en värdering av en review (Moayyedi et al, *The effect of fibre supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and analyd*, Am J Gastroenterol, 2014;109(9)), säger att lösliga fibrer har visat effekt på globala IBS-symtom eller magsmärta, vilket inte olösliga fibrer har. Enligt rapporten förefaller alltså bulkmedel, med lösliga fibrer, vara att föredra vid IBS. Exempel på bulkmedel med lösliga fibrer är Lunelax och Vi-Siblin. Inolaxol, som finns i Rekommenderade läkemedel, är ett fiberlaxantia med olösliga fibrer.

## Nyare läkemedel

### Resolor

Resolor godkändes i oktober 2009 och ingår i förmånen med begränsning sedan juni 2012. Preparatet har indikation och subventionsbegränsning enligt följande: "Symptomatisk behandling av förstoppning hos vuxna där laxativ inte ger tillfredsställande lindring". Behandling med Resolor kostar ca 26 kr per dag (feb 2016). Som jämförelse kostar det ca 5 kr per dag att behandla med Inolaxol och Movicol (fp om 100 påsar, dosering 1 x 3 per dag).

Terapigruppen bedömer resultaten med Resolor i studier som måttligt goda. Erfarenheten med Resolor är ännu så länge begränsad. I de fall Resolor sätts in så är det viktigt med utvärdering av nyttan efter ca 4 veckor.

### Constella

Constella är avsett för symptomatisk behandling av vuxna med måttlig till svår colon irritabile med förstoppning (IBS-C). Constella godkändes i september 2012 och ingår sedan december 2013 i förmånen med begränsning. Constella subventioneras för patienter med svår IBS-C (svår colon irritabile med förstoppning) som inte får effekt av eller inte tolererat

annan behandling. Indikationen och förmånsbegränsningen sammantaget gör att terapigruppen bedömer att målgruppen för Constella är begränsad. Erfarenheten av Constella är än så länge begränsad. Läkemedelskostnaden för Constella ligger mellan 20-25 kr per dag.

#### Moventig

Godkändes december 2014 och utgör ett alternativ för de patienter med svårast besvär av opioidutlöst förstoppning då inte sedvanliga laxermedel givit tillräcklig effekt. Terapigruppen har ännu ingen erfarenhet av preparatet. Naloxegol är en opioid-myreceptorantagonist med mycket liten biotillgänglighet dvs det verkar framför allt lokalt i tarmen. Naloxegol ska därför inte påverka opioiders analgetiska effekt negativt. Naloxegol har visat effekt på patienter som inte blivit hjälpta av laxermedel. Därför subventioneras naloxegol enbart då laxermedel visats vara otillräckligt. Dygnskostnaden för naloxegol var i oktober 2015 ca 25 kr, att jämföras med 2-6 kr per dygn för laxermedel (beroende på preparat och dos). En läkemedelssubstans med liknade funktion och mekanism (naloxon) finns sedan tidigare i kombinationspreparatet Targiniq (oxykodon och naloxon).

#### Läkemedel och miljö

De rekommenderade preparaten inom terapiområde mage-tarm utgör i de flesta fall en låg fara och risk för miljön. Det enda möjliga undantaget är Loperamid. Loperamid har ett PBT index på 7 av 9 möjliga enligt Stockholms läns landsting skrift "Miljöklassificerade Läkemedel" (ett värde på 9 innebär högsta möjliga fara för miljön enligt PBT index). Förskrivningen av Loperamid är relativt stor i landstinget. Terapigruppen ser inte att det finns några andra direkt jämförbara alternativ varför rekommendationen av Loperamid står fast.

#### Referenser

- [Behandling av IBS med fibrer](#), SBU, 2015,
- FAS-UT 3, Claes Lundgren, 2010. Finns även tillgänglig via internet (<http://www.fasut.nu/>). För beställning av bok alt. för lösenord till internetåtkomst kontakta Läkemedelskommittén via [lakemedel@ltkalmar.se](mailto:lakemedel@ltkalmar.se).
- Klopido­grel och PPI: Drepper M D et al, Clopidogrel and proton-pump inhibitors – where do we stand in 2012, World J Gastroenterology, 2012 May 14; 18(18): 2161–2171.
- Klopido­grel och PPI: Fontes-Carvalho R, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011 May; 23(5):396-404. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction.

- Klopidogrel och PPI: Kwok C S et al, Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review. *Drug Saf.* 2012 Feb 1;35(2):127-39
- Klopidogrel och PPI: Juel J et al, The Clopidogrel-PPI Interaction: An Updated Mini-Review, *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Oct 17
- Klopidogrel och PPI juni 2010:  
<http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2010/Interaktion-bekraftad-mellan-vissa-PPI-och-klopidogrel/>
- Klopidogrel och PPI mars 2010:  
<http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2010/Interaktion-mellan-clopidogrel-och-protonpumpshammare/>
- Klopidogrel och PPI juni 2009:  
<http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2009/Mojlig-interaktion-mellan-clopidogrel-Plavix-och-protonpumpshammare/>
- Uttrappning PPI: Haastrup P et al, Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review, *Fam Pract.* 2014 Dec;31(6)
- Mediacin nr 14 2014, Läkemedelskommittén i Västerbottens läns landsting, Protonpumpshämmare – viktigt att trappa ut behandlingen.  
<http://www.vll.se/Sve/Centralt/Standardsidor/V%C3%A5rdOchH%C3%A4lsa/L%C3%A4kemedelscentrum/Nedladdningsboxar/Filer/Mediacin%2014-14.pdf>
- Primperan, <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Den-europeiska-lakemedelsmyndigheten-EMA-rekommenderar-andringar-i-anvandningen-av-metoklopramid/>
- Resolor EPAR, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001012/WC500053998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001012/WC500053998.pdf)
- Resolor TLV, <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/resolor-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning/>
- Constella, monografi Läkemedelsverket, <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-/Constella-linaklotid/>
- Moventig, monografi Läkemedelsverket, <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Monografier-Humanlakemedel/Humanlakemedel-/Moventig-naloxegol/>