

Cymbalta och Lyrica vid GAD Skillnad i effekt jämfört med SSRI/SNRI?

Fråga

Dokumentation för användning av duloxetin (Cymbalta) respektive pregabalin (Lyrica) vid generaliserat ångestsyndrom (GAD) efterfrågas, framför allt om det finns skillnader i effekt mellan dessa preparat och SSRI eller venlafaxin.

Sammanfattning

Två studier har visat likvärdig effekt av venlafaxin och duloxetin vid GAD. En studie har visat likvärdig effekt av venlafaxin och pregabalin. Denna studie använde fulldos av pregabalin men endast 75 mg venlafaxin (fulldos 225 mg vid GAD). Inga andra jämförelser mellan pregabalin respektive duloxetin och SSRI/venlafaxin vid GAD finns publicerade.

Duloxetin

Duloxetin har undersökts i fyra korttidsstudier (9–10 v, totalt knappt 2000 patienter, tabell 1) och i en återfallspreventionsstudie¹. I samtliga studier var duloxetin effektivare än placebo. I två av korttidsstudierna jämfördes effekt och säkerhet med venlafaxin utan att någon skillnad sågs. Inga andra randomiserade, kontrollerade prövningar av duloxetin där läkemedlet jämförts med annat antidepressivum har gjorts.

Studie	HAM-A Baslinjen	HAM-A Slutet av studien	Skillnad (least squares mean)	p-värde jmf med placebo
HMBR				
Duloxetin 60 mg (n=165)	25,05	12,32	-12,8	<0,001
Duloxetin 120 mg (n=169)	25,13	12,74	-12,5	<0,001
Placebo (n=173)	25,82	17,19	-8,4	-
HMDT				
Duloxetin 60–120 mg (n=161)	22,54	14,27	-8,1	0,023
Placebo (n=158)	23,49	17,00	-5,9	-
HMDU				
Duloxetine 60–120 mg (n=149)	25,77	13,95	-11,8	0,007
Venlafaxin 75–225 mg (n=159)	24,92	12,90	-12,4	<0,001
Placebo (n=158)	24,98	16,06	-9,2	-
HMDW				
Duloxetin 20 mg (n=83)	27,65	12,49	-14,7	0,007
Duloxetin 60–120 mg (n=151)	27,74	11,85	-15,3	<0,001
Venlafaxin 75–225 mg (n=158)	27,36	11,66	-15,5	<0,001
Placebo (n=163)	27,33	15,77	-11,6	-

Tabell 1. Korttidsstudier av duloxetin vid generaliserat ångestsyndrom. I samtliga studier var primär effektvariabel förändring i totalpoäng enligt HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) från baslinjen till slutet av studien.



ULIC

Uppsala läkemedelsinformationscentral, ULIC, drivs av Landstinget i Uppsala län som en informations-service för sjukvårdspersonal som har läkemedelsrelaterade frågor.

Fyra gånger per år sammanställer ULIC utvalda frågor och svar och distribuerar via e-post till de som valt att prenumerera på tjänsten.

Har du kollegor som vill prenumerera eller har du frågor om läkemedel?

Kontakta ULIC på ulic@lul.se eller telefon 018-611 20 10.

Läs mer på www.lul.se/ulic.

I återfallspreventionsstudien inkluderades 887 patienter till en öppen behandling med duloxetin i 6 månader, varpå responders (n=429) randomiserades till fortsatt behandling eller placebo enligt dubbelblint förfarande. Tiden till återfall var signifikant förlängd för duloxetingruppen ($p < 0,001$). Efter 26 veckors behandling var återfallsfrekvensen 13,7% för duloxetin och 41,8% för placebo.

Säkerhetsprofilen för duloxetin är som förväntad för en SNRI och jämförbar med venlafaxins¹.

Vid depression och generaliserat ångestsyndrom ingår duloxetin i läkemedelsförmånen endast för patienter som inte nått behandlingsmålet med minst två andra antidepressiva läkemedel, varav det ena bör vara generiskt venlafaxin om inte särskilda skäl talar mot det².

Pregabalin

Pregabalin har undersökts i sju korttidsstudier (4–8 v, totalt drygt 2200 patienter, tabell 2) och i en återfallspreventionsstudie³.

Studie	Behandling (mg/dag)	n	Förändring HAM-A
1	Pregabalin 150	68	-9,24*
	Pregabalin 600	68	-10,25*
	Lorazepam 6	62	-11,96*
	Placebo	64	-6,82
2	Pregabalin 150	66	-9,19
	Pregabalin 600	69	-9,25
	Lorazepam 6	64	-7,63
	Placebo	67	-7,86
3	Pregabalin 150	69	-10,89
	Pregabalin 600	61	-13,17*
	Lorazepam 6	64	-11,62*
	Placebo	66	-9,27
4	Pregabalin 300	89	-12,25*
	Pregabalin 450	87	-11,00*
	Pregabalin 600	85	-11,79*
	Lorazepam 6	88	-10,91*
	Placebo	85	-8,35
5	Pregabalin 200	75	-12,43*
	Pregabalin 400	85	-12,42*
	Pregabalin 450	85	-12,94*
	Placebo	83	-9,29
6	Pregabalin 400	94	-14,08*
	Pregabalin 600	104	-14,68*
	Venlafaxin 75	110	-14,12*
	Placebo	100	-11,60
7	Flexibel dos	171	-12,84*
	Placebo	95	-10,65

Tabell 2.

Korttidsstudier av pregabalin vid generaliserat ångestsyndrom. I samtliga studier var primär effektvariabel förändring i totalpoäng enligt HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) från baseline till slutet av studien.

* indikerar statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo.

I en av korttidsstudierna jämfördes effekten av fulldos pregabalin (600 mg/dag) mot 75 mg venlafaxin per dag (fulldos vid generaliserat ångestsyndrom är 225 mg/dag). Ingen skillnad i effekt sågs. Inga andra randomiserade, kontrollerade prövningar av pregabalin där läkemedlet jämförts med ett SSRI/SNRI har genomförts.

I återfallspreventionsstudien fick alla patienter först behandling med pregabalin i 8 veckor (n=624), varpå responders randomiserades till 6 månaders fortsatt behandling

med pregabalin eller placebo (n=339). I placebogrupperna hade 65% och i pregabalin-gruppen 42% återfallit efter 6 månader. Tid till återfall (primär effektvariabel) var signifikant längre för pregabalin.

Färre studier som undersökt läkemedlets effekt vid andra ångestsyndrom har genomförts. Pregabalin har undersökts som behandling vid paniksyndrom i två studier^{4,5} och vid tandläkarskräck i en studie⁶ utan att skillnad i effekt jämfört med placebo med avseende på primära effektvariabler har påvisats. Två studier har genomförts för social fobi. I den ena, som inkluderade 135 patienter, sågs en fördel för pregabalin jämfört med placebo baserat på det primära effektmåttet⁷. I den andra studien, som inkluderade 374 patienter, sågs dock ingen skillnad jämfört med placebo⁸. Endast den mindre studien är publicerad.

Mastalgi av pantoprazol – interaktion med hormonpreparat?

Fråga

En patient som behandlats en längre tid med Indivina (estradiol och medroxiogestron) har fått besvär med mastalgi efter att hon börjat ta Pantoloc (pantoprazol). Finns någon interaktion mellan Pantoloc och Indivina?

Sammanfattning

Fall av gynekomasti hos kvinnor finns beskrivet för protonpumpshämmare, inklusive ett fall med pantoprazol. Den patienten stod också på estradiol och författarna spekulerar därför om en potentiell interaktion mellan pantoprazol och estradiol. Tillgängliga data talar ej för någon sådan interaktion.

Svar

Några kända interaktioner mellan pantoprazol (Pantoloc) och estradiol eller medroxiogestron (Indivina) föreligger ej¹⁻⁵. Den huvudsakliga metabolismvägen för pantoprazol är demetylering via enzymet CYP2C19². Andra metabolismvägar inkluderar oxidation av CYP3A4. Enligt produktresumén för Pantoloc påvisade interaktionsstudier med andra läkemedel som också metaboliseras via dessa system, inklusive ett antikonnptionsmedel innehållande etinylestradiol och levonorgestrel, inga signifikanta interaktioner².

Sökning har gjorts i PubMed på pantoprazol respektive gruppen protonpumpshämmare och söktermen mastalgi utan att få några träffar⁶. Gynekomasti, som är en känd biverkning av protonpumpshämmarna, har dock i enstaka fall beskrivits hos kvinnor. Lindquist och Edwards beskriver två fall av bröstförstoring hos en 77-årig respektive 41-årig kvinna som båda behandlades med omeprazol⁷. Behandlingstiden var 6 dagar i det ena fallet och dosen 20 mg, medan såväl dos som behandlingstid innan uppkomst av besvär var okänt i det andra fallet.

En spansk fallrapport beskriver gynekomasti med smärta i bröstet hos en 41-årig kvinna som sedan tidigare behandlades med estradiolplåster utan besvär⁸. Besvären uppkom efter 15 dagars behandling med pantoprazol 40 mg/dag och försvann inom 15 dagar när dosen minskades till 20 mg/dag. Författarna spekulerar kring om gynekomastin kunde bero på en interaktion mellan pantoprazol och estradiol.

Smärtstillande till ammande kvinna

Fråga

Val av smärtstillande till ammande kvinna? Frågan gäller en nybliven moder med svåra foglossningssmärter post partum. Har behandlats med Citodon + paracetamol sedan förlösningen och behöver nu fortsatt smärtlindring. Ulcus i anamnesen.

Sammanfattning

Samtliga opioidpreparat passerar i någon utsträckning över i bröstmjölken, vilket skulle kunna leda till andningsdepression hos den nyfödda. Nyfödda förefaller särskilt känsliga även för små doser av narkotiska analgetika, i synnerhet under den första levnadsveckan. Opioider bör generellt undvikas under amning. Om ett opioidpreparat används under amning bör lägsta möjliga dos användas under kortast möjliga tid. Vid upprepad dosering kan risk för ackumulering föreligga, bland annat till följd av spädbarnets omogna lever och sämre förmåga att utsöndra läkemedel via njurar och avföring. Modern bör informeras att noggrant observera barnet för möjliga symptom/tecken på opioidöverdosering (såsom somnolens, små pupiller, amningssvårigheter, slapphet och andningspåverkan) och söka sjukvård vid misstanke om intoxication.

Har regelbunden maxdosering av paracetamol prövats? Om patienten trots det inte erhåller fullgod smärtlindring och under förutsättning att det är förenligt med hennes tidigare ulcusanamnes, skulle ett tänkbart alternativ till opiater vara tilläggsbehandling med NSAID (företrädesvis ibuprofen) tillsammans med ett slemhinneskyddande läkemedel såsom omeprazol.

Bland opioiderna tycks buprenorfin vara att föredra.

Om patienten fortsätter med Citodonbehandling bör genotypning avseende CYP2D6 övervägas för att utesluta genduplikation (ultrasnabb metabolism).

Svar

Nyfödda förefaller särskilt känsliga även för små doser av narkotiska analgetika, i synnerhet under den första levnadsveckan¹. Opioider bör generellt undvikas under amning. Om ett opioidpreparat används under amning bör lägsta möjliga dos användas under kortast möjliga tid. Vid upprepad dosering kan risk för ackumulering föreligga, bland annat till följd av spädbarnets omogna lever och sämre förmåga att utsöndra läkemedel via njurar och avföring². Modern bör informeras att noggrant observera barnet för möjliga symptom/tecken på opioidöverdosering (såsom somnolens, små pupiller, amningssvårigheter, slapphet och andningspåverkan) och söka sjukvårdsinrättning vid misstanke om intoxication³.

Tramadol:

Både tramadol och dess farmakologiskt aktiva metabolit passerar över till bröstmjolk i låg grad⁴. Omkring 0,1 % av den tramadol som ges till modern utsöndras i bröstmjolk⁵. Baserat på data från 75 kvinnor beräknades barndosen till 2,24 % av modersubstans och 0,64 % av metaboliten av moderns viktjusterade dos vilket utgör cirka 14 % av terapeutiska barndosen⁶. Kvinnorna i studien erhöll 100 mg tramadol var 6:e timme som postoperativ smärtlindring dag 2–4 efter kejsarsnitt. Inga tramadolrelaterade biverkningar kunde påvisas hos barnen. Risken för ett frisk fullgånget barn anses vara låg vid enstaka doser men kliniska data är ofullständiga⁴.

Tramadol metaboliseras i stor utsträckning efter peroral administrering⁵. Tramadol och dess metaboliter elimineras främst renalt. Ungefär 30 % av dosen utsöndras oförändrat i urinen, medan 60 % av dosen utsöndras som metaboliter. Endast metaboliten O-desmetyltramadol är aktiv. Djurförsök har visat att O-desmetyltramadol är 2–4 gånger mer potent än modersubstansen⁷. I en studie av nyfödda barn till 22 mödrar som erhöll

tramadol som smärtlindring under förlossningen noterades en uttalat förlängd halveringstid för den aktiva metaboliten (85 h jämfört med 5,5 h hos mödrarna)⁸. Den långa halveringstiden för huvudmetaboliten gör att ackumulering hos det ammade barnet inte kan uteslutas vid långtidsexponering. Amning annat än vid enstaka dos av läkemedlet rekommenderas inte i godkända produktresuméer för tramadol⁵. Om flera doser är nödvändiga under ett antal dagar, > 2–3 dagar bör amningen avbrytas. Amning vid långtidsbehandling är kontraindicerat.

Citodon (innehållande kodein):

Kodein är en prodrug som metaboliseras via CYP2D6 till morfin, vilket svarar för den analgetiska effekten⁹. Omkring 7 % av den kaukasiska populationen saknar på grund av sin genuuppsättning ett fungerande CYP2D6 enzym och kallas långsamma metaboliserare³. Dessa individer kan få sämre effekt pga utebliven bildning av morfin. Omkring 1 % av den kaukasiska populationen är ultrasnabba metaboliserare. Ultrasnabba metaboliserare har en eller flera dupliceringar av sina CYP2D6 kodade gener och har därför markant förhöjd CYP2D6 aktivitet. Dessa individer får förhöjda plasmakoncentrationer av morfin och löper därför risk för morfinrelaterade biverkningar.

Kodein passerar över i bröstmjolk. Barndosen uppskattas till normalt högst 6,8 % av moderns viktjusterade dos vid enstaka intag⁵. Så låga doser som cirka 40 mg dagligen givet till modern har orsakat slöhet hos ett ammat spädbarn och doser om cirka 100 mg dagligen ger sannolikt slöhet hos många ammade spädbarn¹. Mödrar som är ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare kan efter kodeinintag utsöndra oväntat stora mängder morfin i bröstmjölken, vilket ökar riskerna för biverkningar hos barnet vid lägre doser.

Ett fall av letal morfinintoxikation hos ett 13 dagar gammalt barn som exponerats för morfin via bröstmjolk har rapporterats¹. Modern hade erhållit terapeutiska doser av kodein sedan förlossningen (30 mg var 12:e timme) och tilltagande sömnhet och slöhet noterades hos barnet från levnadsdag 7. Modern visades vara ultrasnabb metaboliserare via CYP2D6.

Ammande mödrar bör använda lägsta möjliga dos av kodein, samt informeras att noggrant observera barnet för möjliga symptom/tecken på morfinöverdosering (såsom somnolens, små pupiller, andningssvårigheter, slapphet och andningspåverkan) och söka sjukvårdsinriktning vid misstanke om morfinintoxikation³. Dessa symptom tenderar att uppkomma efter fyra dagars kontinuerlig amning under kodeinbehandling vilket sannolikt beror på ackumulering av morfin hos spädbarnet¹⁰. Det finns en stark korrelation mellan tecken på CNS-depression hos modern och det ammade barn, vilket gör att modern bör informeras om att barnet bör läkarundersökas avseende tecken på CNS-depression om hon själv upplever symptom på omtöckning eller sedation.

Det är på klinisk farmakologi möjligt att genotypa patienten för CYP2D6. Detta kan förutom ultrasnabb metabolism även påvisa långsamma metaboliserare, dvs. patienter som får utebliven analgetisk effekt av kodein. Metoden detekterar endast genduplikation av CYP2D6. Det finns dock andra orsaker till ultrasnabb metabolism som vi inte kan detektera.

Buprenorfin:

Buprenorfin passerar över till bröstmjolk i låg grad⁴. Den relativa barndosen har beräknats till 1–3%. Inga negativa effekter har rapporterats hos nio ammade barn. Buprenorfin kan eventuellt minska mjölkproduktionen. Den orala biotillgängligheten är låg och risk för påverkan på barnet torde vara låg vid terapeutiska doser. LactMed klassar buprenorfin som acceptabel hos ammande mammor¹. Som för övriga opiater ska dock barnet monitoreras avseende tecken på intoxication.

I produktresumé för buprenorfinpreparatet Temgesic, som endast har korttidsbehandling av postoperativ smärta som indikation står att buprenorfin passerar över i modersmjolk men risk för påverkan på barnet synes osannolik vid terapeutiska doser¹¹.

För Norspan, som endast finns som depåplåster står att studier av råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen¹². Utsöndring av buprenorfin i råttmjölk har observerats. Uppgifter om utsöndring i modersmjölk saknas. Därför bör användning av Norspan under amning undvikas.

Morfin och oxikodon:

I godkända produktresuméer för Morfin¹³ och OxyNorm¹⁴ avrådes från amning eftersom substanserna passerar över i modersmjölken. Både prematura och fullgångna nyfödda spädbarn har en påtagligt sämre förmåga att eliminera morfin och oxikodon och en stor interindividuell variabilitet föreligger^{1,2}.

Enligt Läkemedel och amning uppskattas barndosen av morfin till högst 6,4 % av moderns viktjusterade dygnsdos⁴. I en fallrapport där modern fått upprepade orala doser uppmättes analgetisk koncentration av morfin i barnets plasma, utan synbara biverkningar. En annan fallrapport beskriver misstänkt, fatal morfinintoxikation hos ett 13 dagar gammalt spädbarn, vars moder medicinerade med kodein sedan förlossningen (se ovan under Citodon). Amning vid korttidsbehandling anses dock säkert. Om morfin används under amning ska spädbarnet monitoreras för tecken på intoxication.

Enligt Läkemedel och amning beräknas barndosen av oxikodon till högst 12 %⁴. Korttidsbehandling är förenligt med amning men data rörande långtidsbehandling saknas. LactMed förordar försiktighet med oxikodon och att det om möjligt undviks under amning¹. En maxdos på 30 mg per dag föreslås. Om oxikodon används under amning ska spädbarnet monitoreras avseende tecken på intoxication.

NSAID:

Ibuprofen passerar över till bröstmjolk i låg grad⁴. Baserat på data från 14 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till 0,4 %. Inga negativa effekter har rapporterats hos 23 ammade barn. Risken för barnet anses vara försumbar vid terapeutiska doser. LactMed skriver att de extremt låga nivåerna i bröstmjolk, den korta halveringstiden och att ibuprofen används till spädbarn i mycket högre doser än de som utsöndras i bröstmjolk gör att ibuprofen är att föredra som smärtstillande eller antiinflammatoriskt läkemedel till ammande mammor¹.

Diklofenak passerar över till bröstmjolk i låg grad⁴. Baserat på data från 24 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till <2 %. Kliniska data saknas. Diklofenaks farmakokinetik och farmakodynamik medför att risken för barnet anses låg vid terapeutiska doser. Bristen på kliniska data gör att andra preparat kan vara att föredra, framförallt vid amning av nyfödda eller för tidigt födda spädbarn¹.

Ketoprofen passerar över till bröstmjolk i låg grad⁴. Baserat på data från 18 kvinnor kan den relativa barndosen beräknas till 1,59 %. Kliniska data saknas. Risken för barnet anses vara låg vid terapeutiska doser. Bristen på kliniska data gör att andra preparat kan vara att föredra, framförallt vid amning av nyfödda eller för tidigt födda spädbarn¹.

Naproxen passerar över till bröstmjolk i låg grad⁴. Baserat på data från en kvinna kan den relativa barndosen beräknas till 0,6 %. Inga negativa effekter har rapporterats hos 18 ammade barn. Somnolens (2 barn), kräkningar (1 barn) och förlängd blödningstid, blödning och anemi (1 barn) finns rapporterat hos ammade barn. Risken för barnet anses vara låg vid enstaka doser. Den långa halveringstiden och de rapporterade allvarliga biverkningarna gör att andra preparat vara att föredra hos ammande mödrar¹.

PPI:

Omeprazol passerar över till bröstmjolk i låg grad⁴. Baserat på data från en kvinna kan den relativa barndosen beräknas till < 1 % av moderns viktjusterade dygnsdos. Inga negativa effekter har rapporterats hos det ammade barnet. Risken för ammade barn anses trots att egentlig klinisk dokumentation vid amning saknas vara låg vid terapeutiska doser^{1,4}.

Kontakta ULIC
om du vill ha
referenslistorna
till utredningarna
ulic@lul.se

Plats i terapi

Aerius (desloratadin)

Fakta om desloratadin

1. Godkänt för lindring av symptom i samband med allergisk rinit och urtikaria.
2. Desloratadin är en aktiv metabolit till det tidigare godkända antihistaminet loratadin. Desloratadin har kvalitativt likartade farmakodynamiska effekter som loratadin men har högre potens (effekt/mg). Relevansen av denna skillnad i potens har ej undersökts kliniskt.
3. Vid dosering en gång dagligen av 5 mg desloratadin eller 10 mg loratadin uppnås jämförbara jämviktsskoncentrationer av desloratadin. Halveringstiderna för desloratadin från de två läkemedlen är identiska.
4. I en meta-analys (sammanlagd analys) av studier som föregick godkännandet var skillnad i symptomreduktion beträffande säsongsbunden allergisk rhinit 1,1 poäng på en 24-gradiga skala jämfört med placebo. Motsvarande skillnad i symptomreduktion för perenn allergisk rhinit var 0,2.
5. Kronisk idiopatisk urtikaria användes i studier som modell för alla typer av urtikaria. Vid kronisk idiopatisk urtikaria sågs en mer än 50% förbättring av pruritus hos 55% av patienterna behandlade med desloratadin jämfört med 19% av de placebobehandlade patienterna.
6. Jämförande kliniska studier av desloratadin med andra antihistaminer på den svenska marknaden saknas, men desloratadin i dosen 5 mg dagligen förefaller inte ha bättre effekt än 10 mg loratadin dagligen samt vara jämförbar med effekten av andra icke-sederande antihistaminer i klinisk användning.

Läkemedelskostnad i mars 2011

Pris för 3 månaders behandling med	
Aerius (5 mg/dag)	307 kr
Generiskt loratadin 10 mg/dag)	75 kr

Läkemedelskommittén rekommenderar

- ▶ Generiskt loratadin bör användas framför desloratadin.
- ▶ Jämförande kliniska studier av desloratadin med andra antihistaminer på den svenska marknaden saknas. Ingenting talar dock för att desloratadin i dosen 5 mg/dag har bättre effekt än loratadin 10 mg/dag, eller att desloratadin har någon bättre effekt än andra icke-sederande antihistaminer.

Fastställt av landstingets läkemedelskommitté 28 januari 2010. Reviderad i mars 2011.

Kerstin Hulter Åsberg

Ordf i landstingets läkemedelskommitté

Pär Hallberg

Klinisk farmakologi Akademiska sjukhuset

Torbjörn Söderström

Chefsläkare Akademiska sjukhuset

Inger Dablén

Terapiområdesexpert astma och allergi

Eva-Lena Sjö

Chefsläkare Primärvården

Eric Haldén

Tf chefsläkare Lasarettet i Enköping

[Klicka här för bakgrundsdokumentation](#)

