

**Juni 2023**  
Kortfattet  
information om  
lægemidler  
s.1/4 sider

# Nyhedsbrev >36

## Kære kollega

Du kan læse om følgende:

- Tolkning af forhøjet plasmakoncentration af sertralin
- Behandling med Wegovy under graviditet
- CYP-genotyping ift. dosering af lægemidler
- Leverpåvirkning ved behandling med piperacillin/tazobactam
- Restordre-problematikker med hhv. Rivotril og Buprenorphin resoribletter
- Udredningsprincipper ved penicillinallergi

Hvis et eller flere emner vækker din interesse eller du har spørgsmål om konkrete problemstillinger med lægemidler, er du velkommen til at kontakte os.

Vi er samarbejdende afdelinger, der er her for at hjælpe dig, ved at tilbyde evidens- og forskningsbaseret baggrundsviden og seneste nyt indenfor Klinisk Farmakologi.

## God læsning

### **Eva Aggerholm Sædder**

Cheflæge, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus &

### **Birgitte Klindt Poulsen**

Cheflæge, Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg

## Therapeutic Drug Monitoring (TDM):

### Hvordan skal man forholde sig til en forhøjet plasmakoncentration af sertralin? (8832)

Sertralin er en serotoningenoptagelseshæmmer (SSRI), som anvendes til behandling af depression, angst og obsessiv-kompulsiv lidelse. Generelt er de terapeutiske intervaller for SSRI ikke veldefinerede. Referenceintervallet for sertralin anvendt i analysefortegnelsen.dk er markant anderledes (25-150 nmol/l) end hvad der refereres til i en international konsensusguideline (33-490 nmol/l). Som hovedregel er plasmakoncentrationsmålinger vejledende og skal ses i sammenhæng med den kliniske tilstand. TDM anbefales som udgangspunkt ikke rutinemæssigt, men kan blandt andet overvejes ved mistanke om non-compliance, toksicitet, farmakokinetiske genvariationer eller interaktioner.

## Vægttabsbehandling under graviditet:

### Er behandling med Wegovy under graviditet fosterskadeligt? (9137)

Wegovy (semaglutid) er en GLP-1-receptor-agonist til behandling af svær overvægt ved BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> eller alternativt til overvægt ved BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ved samtidig vægtrelateret komorbiditet. Behandlingen er et supplement til non-farmakologiske tiltag og i skrivende stund ikke tilskudsberettiget.

Viden om anvendelse af semaglutid under graviditet er yderst sparsom. Der findes ingen humane data i kliniske studier, hvorfor risikoestimer for uønsket fosterpåvirkning er ukendte. Semaglutid har vist reproduktionstoksicitet i dyrestudier, hvilket muligvis kan forklares af vægttab hos forsøgsdyrene. Det er uvist, hvorvidt semaglutid krydser placenta. På nuværende tidspunkt er der således ikke tilstrækkelige data til hverken be- eller afkræfte fosterskadelig effekt ved anvendelse af semaglutid under graviditet.

## Farmakogenetik:

### Hvilken rolle spiller CYP-genotyping i dosering af lægemidler? (9126)

Den kliniske anvendelighed af CYP-genotyping er usikker og lægemiddelkoncentrationsbestemmelse (terapeutisk drug monitoring, TDM) kan i de fleste tilfælde give et mere retvisende billede af tilgængeligheden af et givent lægemiddel.

For eksempel: En patient fik foretaget TDM og CYP3A4-genotyping efter at have fået flere bivirkninger end forventet ved behandling med quetiapin. To TDM-målinger viste quetiapin-serumkoncentrationer på hhv. 107 nM og 169 nM (reference interval: 60 - 650nM). CYP-genotyping viste compound heterozygot for allelerne 1 og 22. Denne genotype er associeret med fænotypen *slow-metaboliser*, som kasuistisk er fundet at øge serumkoncentrationen med 2.5 sammenlignet med *wild-type*. I den aktuelle case lå patienten således lavt i referenceintervallet, hvorfor det er usandsynligt, at patienten var overdoseret på trods af at være *slow-metaboliser*.

Har din patient nedsat nyrefunktion?

Tjek oversigten "Lægemidler ved nedsat nyrefunktion" (2023) på Sundhed.dk.

## Medicininduceret leverskade:

### Kan forhøjelse af alanin aminotransferase (ALAT) skyldes behandling med piperacillin/tazobactam? (8964)

Leverpåvirkning er en kendt, almindelig bivirkning (1-10%) til behandling med piperacillin/tazobactam. Medicininduceret leverskade kan klinisk ligne akut og kronisk leversygdom. Symptomer kan være feber, kvalme, opkast, gulsot, mørk urin, kløe og smerter i højre øvre kvadrant. Leverpåvirkning ses typisk efter 1-3 ugers behandling med piperacillin/tazobactam, men kan dog ses dage til uger efter endt behandling. Biokemisk er tilstanden kendetegnet ved et kolestatisk eller blandet mønster. Leverpåvirkningen er som oftest reversibel, om end komplicerede forløb med akut leverpåvirkning med længere klinisk og biokemisk påvirkning er beskrevet. Pausering af piperacillin/tazobactam bør overvejes ved ALAT  $\geq 3$  gange øvre grænse, særligt ved samtidig forhøjelse af bilirubin eller basisk fosfatase. Internationalt frarådes reeksponering som udgangspunkt ved tidligere piperacillininduceret hepatitis og forsigtighed ved brug af andre penicilliner og cephalosporiner anbefales. Differentialdiagnostik bør det overvejes, hvorvidt den underliggende infektion i sig selv kan have medført leverpåvirkningen, hvilket eksempelvis kan være tilfældet ved en højresidig basal pneumoni.

## Restordre:

### Hvordan omlægges behandling med Rivotril til et alternativt benzodiazepin? (8889)

Rivotril (clonazepam) er et antiepileptikum af benzodiazepingruppen, som aktuelt er i restordre med ukendt forventet leveringstidspunkt. Ved ønske om omlægning fra clonazepam kan skift til diazepam overvejes. Omregning til ækvivalente doser på tværs af forskellige benzodiazepiner er ikke entydig. Danske myndigheder foreslår en faktor 10 ved dosisomregning fra clonazepam til diazepam, hvorimod de britiske myndigheder foreslår en faktor 20 for at opnå ækvivalent dosis. Et eksempel på en konservativ tilgang kunne således være at omlægge en given patients vanlige behandling med eksempelvis clonazepam 0,75 mg x 3 dagligt til diazepam 7,5 mg x 3 dagligt med efterfølgende vurdering af behovet for eventuel dosisøgning samt monitorering af effekt/abstinenser. Såfremt en given patient har tabletter indeholdende clonazepam tilbage, foreslår Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) erstatning af en enkelt daglig dosis ad gangen med henblik på at finde den ækvivalente dosis diazepam til patienten.

## Restordre:

### Hvordan omlægges Buprenorphin resoribletter til morfin behandling? (9073)

Buprenorphin er et syntetisk opioid af partiel agonist-/antagonisttype, der kan anvendes til behandling af stærke smerter og opioidafhængighed. Sublinguale resoribletter, der har en styrke på 0,2 mg eller 0,4 mg buprenorphin og indikationen "stærke smerter", er i restordre med ukendt leveringstidspunkt. Jf. "Smerteguiden" (SST 2019) gælder følgende: Buprenorphin resoribletter på 0,4-0,6 mg svarer til en ækvivalnetisk døgnosis på 30 mg morfin. Det tilrådes at reducere dosis med min. 25% ved skift mellem opioider efter langvarigt brug. Jf. det australske anæstesiologiske selskab er den ækvivalnetiske dosis dog væsentligt lavere fastlagt (0,2 mg buprenorphin resoribletter = 8 mg morfin). En pragmatisk tilgang kan derfor være initialt at omlægge til en lidt lavere ækvivalnetisk dosis end foreslået i den danske smerteguide og observere for abstinenssymptomer med eventuelt behov for dosisøgning. Ved skift skal patienter generelt følges tæt med henblik på vurdering af effekt og bivirkninger. Ved præparatskifte bør depotmorfin vælges og morfin tabletter (korttidsvirkende) kun anvendes ved behov i en kort periode.

## Lægemiddelallergi:

### Udredningsprincipper ved penicillinallergi (9064)

Penicillinallergi mistænkes hos omkring 10% af befolkningen, men allergi kan afkræftes hos 80-90% af disse patienter. I mødet med en patient, som oplyser penicillinallergi, er en grundig anamnese særlig vigtig.

**Anamnese:** Symptomdebut, forløb, sværhedsgrad, behandling, tidligere eller efterfølgende allergiske reaktioner på et eller flere lægemidler/fødevarer. Evt. anden samtidig behandling med andre lægemidler bør ligeledes afklares.

**CAVE-registrering og henvisning:** I visse tilfælde kan mistanken om allergi frafalde alene på baggrund af anamnesen, f.eks. ved tale om ikke-allergiske symptomer såsom hovedpine eller hyperventilation, ikke-allergiske bivirkninger såsom diarre og mavesmerter eller i tilfælde af senere reeksponering af penicillin uden samtidig allergisk reaktion. En eventuelt registeret CAVE bør i disse tilfælde slettes. Ved forsat mistanke om penicillinallergi bør patienten som udgangspunkt henvises til allergiudredning og CAVE for alle penicilliner (ATC: J01C) bør registreres indtil svaret foreligger. Hvis der er tale om svære livstruende reaktioner med knoglemarvs-, lever- eller nyrepåvirkning eller alvorlige hudreaktioner bør patienten betragtes som havende CAVE for penicilliner, og yderligere udredning er i de fleste tilfælde ikke indiceret.

**Biokemi:** Som udgangspunkt vil det være relevant at måle specifikt IgE for penicillin G, penicillin V samt ampicillin og amoxicillin. Prøven skal helst tages 1-6 måneder efter den allergiske reaktion. Såfremt specifikt IgE påvises, må CAVE opretholdes og patienten henvises fortsat med henblik på kortlægning af mulige krydsreaktioner på tværs af penicillinerne.

**Krydsallergi med cefalosporiner:** Nyere cefalosporiner (cefuroxim og ceftriaxon) anses som værende sikre at anvende ved penicillinallergi, hvorimod 1. generations cefalosporiner (cefalexin og cefazolin) anses at være forbundet med betydelig risiko for krydsallergi med penicilliner grundet sidekædefællesskab.

Ved interesse findes uddybende informationer på hjemmesiden for Dansk Selskab For Allergologi.

Rådgivningen  
er vederlagsfri  
for alle læger i  
Region Nordjylland  
og Region  
Midtjylland.

## Kontakt

**Vagthavende 7846 3666**

hverdage 8:00 – 15:00

Henvisning til lok.nr.

5790001987145

Yderligere information:

[farmakologi.au.dk](http://farmakologi.au.dk)