

**November 2023**

**Kortfattet  
information om  
lægemidler**

**s.1/6 sider**

# Nyhedsbrev >37

## Kære kollega

Læs her om følgende:

- Skift mellem beta-blokkere
- Disulfiram og metronidazol
- Fosterpåvirkning ved gentamicin-øjensalve
- Fluconazol og amning
- Behandling med nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) under pågående apixaban (Eliquis)
- COVID-19 vaccination og uafklarede kardielle symptomer – obs myokarditis
- Retningslinje for vaccination mod COVID-19 (opdateret retningslinje fra SST september 2023)
- Behandling af COVID-19 med Paxlovid

Hvis et eller flere emner vækker din interesse, kan du kontakte os og få tilsendt en uddybende kopi af det specifikke svar. Har du selv spørgsmål om konkrete problemstillinger med lægemidler, så ring eller send os en henvisning.

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

*Links fungerer bedst i Chrome eller Edge.*

## God læsning

### **Eva Aggerholm Sædder**

Cheflæge, Klinisk Farmakologi, Aarhus &

### **Birgitte Klindt Poulsen**

Cheflæge, Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg

## Skift mellem beta-blokkere (9837)

Der findes oversigter over foreslåede ækvipotente doser af beta-blokkere, men der er generelt ikke god evidens for det optimale regime ift. selve skiftet. Dog findes en nyligt publiceret guide fra Canada: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.01.013>.

Der foreslås derfor en ad hoc løsning under hensyntagen til patientens komorbiditet og risikoprofil.

Fx: En ældre herre, tidligere subaraknoidalblødning og iskæmisk stroke x 2 er i stabil behandling med depottablet metoprolol 100mg x 1. Nu tilkommet invaliderende tremor og der ønskes forsøgsvis omlægning til propranolol. Der foreslås brat skifte fra aktuelle metoprolol til propranolol 40mg x1 (svt. halv ækvipotent dosis) i en uge med efterfølgende optitrering ift. klinisk status.

Propranolol er en non-selektiv beta-blokker. Metoprolol er en selektiv beta1-antagonist som ved høje doser også kan blokere beta-2 adrenoceptorer i bronkier og glat muskulatur. Det anbefales, at man ved skift mellem ikke-depotpræparater propranolol og metoprolol, starter på anbefalet dosis på pro.medicin og efterfølgende optitrerer dosis. Man kan godt skifte pludseligt fra én betablokker til en anden, men ved skift til et andet præparat end et betablokkerende middel, bør udtræpning foregå langsomt. Brat seponering af en betablokker kan medføre "seponeringssyndrom" med takykardi, hovedpine, svedeture og trykken for brystet.

Seponeringssyndromet kan medføre forværring af angina pectoris og udvikling af akut myokardieinfarkt. Patienterne bør derfor altid udtrappes af behandlingen over 1-2 uger, specielt hvis det drejer sig om patienter med iskæmisk hjertesygdom. Yderligere henledes opmærksomheden på omsætningen af metoprolol via CYP2D6, som hæmmes af mange lægemidler.

## Disulfiram og metronidazol (9518)

Disulfiram (Antabus), anvendes mod alkoholafhængighed. Disulfiram er et prodrug, der i leveren omdannes til den aktive metabolit Me-DTC, som hæmmer alkoholdehydrogenasen irreversibelt og hermed nedbrydningen af alkohol. Metronidazol anvendes bl.a. til behandling af metronidazolfølsomme mikroorganismer. Præparatet kan passere blod-hjerne-barrieren, og kan i sjældne tilfælde give psykotiske bivirkninger.

Enkelte studier har vist, at samtidig brug af disulfiram og metronidazol kan udløse forvirringstilstande samt psykoser. Mekanismen herfor er ukendt. Der er ikke mistanke om farmakokinetisk interaktion via CYP-enzymssystemer, men en farmakodynamisk, synergistisk effekt af disulfiram og metronidazol på de dopaminerge processer i hjernen er blevet foreslået.

Da disulfiram har virkningsvarighed op til 14 dage efter seponering anbefales metronidazol-behandling ikke før 14 dage efter sidste disulfiram-administration.

Er din patient i  
behandling med et  
kræftlægemiddel?

Tjek for interaktioner i  
onkologernes interaktions-  
database OncoMed.dk  
der er frit tilgængelig

## Fosterpåvirkning ved gentamicin-øjensalve (9135)

Aminoglykosider anbefales generelt ikke i graviditeten, på grund af sparsomme data, og da ældre, afregistrerede aminoglykosider har medført ototoksicitet hos fosteret. Gentamicin er et aminoglykosid.

En 30-årig kvinde, gravid i uge 13, var sat i behandling med gentamicin øjensalve (3 gange dagligt i 2 måneder) for bakteriel keratitis. En gynækolog kontaktede derfor Lægemiddelrådgivningen, med spørgsmål til risiko for fosterpåvirkning ved denne formulering af gentamicin.

Generelt er viden om gentamicin som øjensalve eller -dråber ifm. graviditet sparsom. Der findes kun enkelte kasuistiske beretninger. Et studie fra 1979 har vist, at gentamicin som øjendråber hver 2. time i 5 dage, medfører systemisk gentamicin under detektionsgrænsen (<0,5 mikrogram/mL). Ifølge den svenske farmakologiske database Janusinfo.se er der ingen øget risiko for fostertoksicitet ved lokal behandling med gentamicin. Dog anbefales lavest mulige dosis i kombination med "punctual occlusion" (tryk over tårekanal i mindst 1 minut, hvorefter overskydende væske fjernes). Det er uvist hvilken betydning længere behandling kan have.

## Fluconazol og amning (9800)

Candida-infektion på brystvorten, samt trøske hos barnet, er en hyppig komplikation ved amning og kan bl.a. medføre kompliceret og truet ammeforløb. Førstevalg er lokal-behandling med miconazol creme af mater og samtidig nystatin-behandling af barn. Såfremt ovenstående ikke har effekt kan det være nødvendigt med systemisk behandling af moderen med fluconazol. Fluconazol overføres imidlertid til modermælken i niveauer, der svarer til plasmakoncentrationen hos kvinden. Den relative vægtjusterede dosis (RVD) hos barnet er omkring 16%. En praktiserende læge kontaktede derfor Lægemiddelrådgivningen, for at forhøre sig om hvorvidt amning var sikkert ifm. behandlingen.

Candida infektioner hos børn > 4 uger kan behandles med fluconazol i doser mellem 3-12 mg/kg/dag. Det er vist, at ved maternal dosering mellem 150-200 mg skønnes barnet eksponeret for cirka 1/3 af den anbefalede terapeutiske pædiatriske dosis. Det vurderes således acceptabelt at behandle svampeinfektion med fluconazol ifm. amning i doseringer omkring 150-200 mg i op til 14 dage. Der kan dog ses bivirkninger til behandlingen hos det ammede barn, og der er rapporteret om gastrointestinale gener samt hududslæt hos eksponerede børn.

## Behandling med nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) under pågående apixaban (Eliquis) (9757)

Paxlovid hæmmer SARS-CoV-2-virusreplikationen og er samtidig en potent CYP3A4-hæmmer og P-glykoprotein-hæmmer. Apixaban er et "direkte oral antikoagulantia" (DOAK) som primært metaboliseres af CYP3A4/5 og også er substrat for P-glykoprotein. Således forventes interaktion og det anbefales at undgå samtidig behandling med de to lægemidler.

Der findes flere generelle opslagsværk som angiver interaktioner, fx Interaktionsdatabasen (<https://www.interaktionsdatabasen.dk/Default.aspx>) og Lexicomp ([https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)). Der findes også opslagsværk specifikt rettet mod interaktioner med "COVID-19-lægemidler" fx University of Liverpool's COVID-19 Drug Interactions (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>).

## COVID-19 vaccination og uafklarede kardielle symptomer – obs myokarditis (9811)

Ifølge "Retningslinje for vaccination mod covid-19 og influenza" (Sundhedsstyrelsen v. 2, 2023, <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2023/retningslinje-for-vaccination-mod-covid-19-og-influenza>) bør der udvises særlig opmærksomhed – inkl. overvejelse om at udskyde vaccine – hvis personen som skal vaccineres udviklede peri- eller myokardit efter tidligere COVID19-vaccination. Ligeledes bør der udvises særlig opmærksomhed ved pågående sygdom med temperatur  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ .

Fx: En midaldrende kvinde er under udredning for myokarditis efter synkope. Aktuelt ingen kardielle symptomer. 2021: COVID-19 vaccine, uproblematiske.

Patienten opfylder ikke ovenstående, eller andre, kontraindikationer eller opmærksomhedspunkter for at modtage COVID-19-vaccine. Det anbefales dog at konferere med kardiolog mhp. vurdering af hvorvidt vaccinen kan gives under aktuelle udredning.

## Retningslinje for vaccination mod COVID-19 (opdateret retningslinje fra SST september 2023)

Anvendt COVID-19 vaccine sæson 2023/2024:

I sæson 2023/2024 anvendes udelukkende COVID-19 Comirnaty® Omikron XBB 1.5 (BioNTech/Pfizer). Comirnaty® er godkendt til vaccination af personer over 12 år og kan anvendes uafhængigt af tidligere vaccinationsstatus samt tidligere anvendt vaccine. Alle vaccineres med én dosis.

Målgrupper for vaccination mod COVID-19: Sundhedsstyrelsen har defineret målgruppen for sæsonvaccination mod COVID-19. Find den på s. 10 i Retningslinjen [1] (grøn boks).

Særlige vaccinationsregimer:

- Sæsonvaccination af personer med svært nedsat immunforsvar: Tilbydes sæsonvaccination med Comirnaty® men kan yderligere tilbydes en 2. dosis i indeværende sæson, min. 3 måneder efter sæsonvaccinationen, hvis der på baggrund af en konkret lægefaglig vurdering findes indikation herfor.
- Vaccination mod COVID-19 for stamcelletransplanterede personer: Ved stamcelletransplantation ophæves virkningen af tidligere vaccinationer. Personer, som har fået en stamcelletransplantation, bør derfor tilbydes primærvaccination, dvs. 1. og 2. dosis givet med 3 ugers mellemrum, efterfulgt af sæsonvaccination (3. dosis) mindst 8 uger efter den 2. dosis. Vaccination sker efter en konkret lægefaglig vurdering ca. 2-3 måneder efter transplantationen.

Kontraindikationer og forsigtighedsprincipper:Kontraindikationer:

- Tidligere mistanke om anafylaktiske reaktioner til vaccination mod COVID-19.
- Allergi mod macrogoler/PEG/polyethylene glycol: Ca 50 personer i Danmark har kendt allergi mod macrogoler, og dermed kendt allergi overfor nogle af vaccinsens hjælpestoffer. Vaccination med Comirnaty vil være kontraindiceret hos disse personer.

Øvrige forsigtighedsregler kan findes på s. 14 i retningslinjen[1].

## Behandling af COVID-19 med Paxlovid

Dansk Selskab for Infektionsmedicin vedligeholder en retningslinje om diagnostik og behandling af COVID-19; senest opdateret d. 21. september 2023[2].

Af ovenstående retningslinje fremgår, at antiviral behandling med Paxlovid er indiceret til ambulante patienter som opfylder følgende:

- har testet positiv for SARS-CoV-2 med en PCR- eller antigen/selv-test
- har betydelige symptomer på COVID-19 i højst 5 dage (inkluderer feber, hoste, vejrtrækningsbesvær og/eller almen sygdomsfølelse, se [2] s. 8)
- er i målgruppen for behandling uden at have kontraindikation

Målgruppen er i denne sammenhæng alle personer som har moderat eller højere risiko for indlæggelseskrævende COVID-19-sygdom. Således anbefales der ikke antiviral behandling til vaccinerede personer på 18-79 år uden komorbiditet (ikke-vaccinerede: 18-64 år). Gravide vaccinerede som ikke er i særlig risiko følger samme risikostratificering, hvor i mod ikke-vaccinerede gravide er i moderat risiko (og således kan tilbydes antiviral behandling). At være socialt udsat er en risikofaktor, som giver anledning til tilbud om antiviral behandling uanset vaccinstatus. Se detaljer på DSIs "COVID-19 retningslinjer" s. 4 [2].

Paxlovid består af nirmatrelvir, som hæmmer SARS-CoV-2-virusreplikationen samt ritonavir, som er en kraftig CYP3A4-hæmmer, og dermed hæmmer metaboliseringen af nirmatrelvir. Der er en lang række interaktioner mellem nirmatrelvir/ritonavir og andre lægemidler, som skal vurderes inden evt. ordination. Til dette findes bl.a. et hjælpeværktøj udviklet af University of Liverpool[3].

## Referencer

1. Sundhedsstyrelsen, Retningslinje for vaccination mod covid-19 og influenza, ver. 2, [https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2023/Vaccination/Retningslinje-for-vaccination-mod-covid-19-og-influenza.ashx?sc\\_lang=da&hash=AC9F32FFCF1E4811F1BD0E00B108C78B](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2023/Vaccination/Retningslinje-for-vaccination-mod-covid-19-og-influenza.ashx?sc_lang=da&hash=AC9F32FFCF1E4811F1BD0E00B108C78B), tilgået d. 31.10.23
2. Dansk Selskab for Infektionsmedicin, COVID-19 retningslinjer (2023v26), <https://www.infmed.dk/covid>, tilgået d. 31.10.23
3. University of Liverpool, COVID-19 Drug interactions, <https://www.covid19-druginteractions.org/>, tilgået d. 31.10.23

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](https://farmakologi.au.dk)