

Oktober 2024

Kortfattet
information om
lægemidler
s. 1/5 sider

Nyhedsbrev >41

Kære kollega

Læs her om følgende:

1. **Misbrugspotentiale ved gabapentin versus pregabalin**
2. **Haiprex som UVI-profylakse**
3. **Ofte Ikke indikation for PPI ved prednisolon behandling**
4. **Urinretention og psykofarmaka: Mere end 'bare' antikolinerg byrde**
5. **Indikation for lægemiddelkoncentrationsbestemmelse (TDM) ved behandling med antidepressiva**
6. 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 inden for 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

1. Misbrugspotentiale ved gabapentin versus pregabalin (10840)

Pregabalin og gabapentin er gabapentinoider indiceret til behandling af epilepsi, neuropatiske smerter og, for pregabalins vedkommende, generaliseret angst. I Danmark er forbruget af gabapentin og pregabalin steget gennem de seneste år. Hos patienter med et misbrug – især opioidmisbrug – er der fundet en øget risiko for at udvikle et misbrug af gabapentin og pregabalin. For patienter uden et tidligere misbrug vurderes denne risiko lav.

Mekanismen bag misbrugspotentialet er ikke klarlagt men kan være betinget af:

- Lindring af opioidabstinenssymptomer
- Øget effekt af opioider
- Analgesi
- Euforiske symptomer.

Virkningsmekanismerne for gabapentin og pregabalin er de samme, men grundet forskelle i de to stoffers farmakokinetik har pregabalin et større misbrugspotentiale – formentlig især i forhold til den euforiske virkning. Opmærksomhed tilrådes ved brug af gabapentinoider til patienter med (opioid)misbrug - særligt i forhold til pregabalin.

2. Haiprex som UVI-profylakse (10457)

Antibiotikabehandling frarådes generelt som forebyggelse af recidiverende urinvejsinfektion (UVI) grundet lav evidens for effekt og risiko for resistensudvikling. Som profylakse anbefales i stedet lokal vaginal behandling med lavdosisøstrogen, eller methenaminhippurat (Haiprex) 1 g 2 gange dagligt.

Haiprex er indiceret til forebyggelse af UVI, og der er ikke risiko for resistensudvikling. Haiprex kan også anvendes som langtidsbehandling, hvis det medfører færre UVI'er end før opstart.

Methenaminhippurat virker ved, at det i urinen omdannes til formaldehyd, der er bakteriestatisk over for de fleste mikroorganismer, som sædvanligvis forårsager UVI, fraset urea-nedbrydende bakterier, såsom *proteus mirabilis* og *pseudomonas*. Flere randomiserede kliniske studier har ikke kunnet vise, at profylaktisk antibiotikabehandling er bedre end behandling med Haiprex.

Haiprex har minimalt interaktionspotentiale, men bør ikke bruges sammen med sulfonamider (da der kan dannes uopløselige krystaller i urinen), ligesom alkaliske substanser (såsom antacida og kaliumcitrat) kan nedsætte dets effekt.

Hvis profylaktisk antibiotikabehandling ikke kan undgås, bør man skifte stofgruppe med (6) ugers mellemrum, for at minimere risiko for resistensudvikling. Profylaksen gives i 3-6 måneder, hvorefter patienten revurderes. Antibiotikaprofylaksen bør vælges ud fra seneste/hyppigste resistensmønster, og hvad der hos den enkelte bedst tåles. Som forebyggende antibiotika behandling kan trimethoprim, sulfamethizol og nitrofurantoin bruges. Pivmecillinam, der er førstevalgsbehandling ved ukompliceret UVI, bør ikke benyttes grundet risiko for resistensudvikling.

3. Ofte Ikke indikation for PPI ved prednisolon behandling (generel, 10682)

Det er velkendt, at behandling med non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) øger risikoen for ulcus og gastrointestinal blødning, og at det ofte er velindiceret med samtidig behandling med en protonpumpe-hæmmer. Hvorvidt glukokortikoider ligeledes medfører øget risiko for gastrointestinal blødning/perforation er omdiskuteret, og for nuværende anses glukokortikoider ikke for at være ulcerogene i monoterapi. Hvorfor NSAID, og ikke glukokortikoider, øger risikoen for ulcus og gastrointestinal blødning er ikke fuldt klarlagt, men en fremherskende teori er, at NSAID hæmmer syntesen af prostaglandiner, der har en beskyttende effekt på mavesækkens slimhinde via hæmning af cyclooxygenase-1 (COX-1) enzymet, og glukokortikoider hæmmer sandsynligvis ikke dette enzym. Glukokortikoider kan dog maskere symptomer på mavesår, formentlig via hæmning af cyclooxygenase-2 (COX2) enzymet og deraf følgende inflammationsdæmpning. Profylaktisk PPI-behandling er derfor som udgangspunkt kun indiceret ved samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer:

- fx tidligere ulcus, eller samtidig behandling med NSAID/hjertemagnyl/AK-behandling

**Er din patient i
behandling med et
kræftlægemiddel?**

Tjek for interaktioner i
onkologernes interaktions-
database [OncoMed.dk](https://oncomed.dk)
der er frit tilgængelig

4. Urinretention og psykofarmaka: Mere end 'bare' antikolinerg byrde (10222)

Urinretention er en velkendt bivirkning til lægemidler med antikolinerg virkning. Vandladning er dog et komplekst neuro-muskulært sammenspil, der involverer både det centrale og perifere nervesystem samt multiple neurotransmittere. Derfor er der også flere lægemiddelgrupper, der kan medføre urinretention, og nedenfor præsenteres fire centrale neurotransmittere (og dermed potentielle lægemiddelgrupper) og deres effekt på vandladningen:

- Acetylkolin er den kraftigste excitatoriske (parasymptatiske) mekanisme i blæren, medførende kontraktion af detrusormuskelen samt afslapning af blæresphincteren og dermed vandladning. Antikolinerge lægemidler modvirker denne proces og giver dermed øget risiko for urinretention.
- Noradrenalin (sympatikus) binder til beta-3 receptorer i detrusormuskelen og alpha-1 receptorer i uretra/sphincter medførende afslapning af blæren og kontraktion af sphincteren og dermed hæmning af vandladningen. Noradrenerge antidepressiva (duloxetin, venlafaxin, quetiapin) kan derfor medføre urinretention, ligesom det er denne mekanisme, der udnyttes ved duloxetins indikation til stressinkontinens.
- Serotonin spiller en kompleks rolle, og aktivering af serotoninreceptorer stimulerer vandladning hos rotter, men hæmmer det hos katte. I forhold til den nedre kontrol af vandladning (fra rygmarven og ud til blæren) hos mennesker, synes især serotoninreceptoren 5-HT1A at være involveret. Aktivering af denne receptor medfører en hæmning af det parasymptatiske system → afslapning af detrusormuskelen, kontraktion af sphincter og dermed hæmning af vandladningen. Serotonerge lægemidler (SSRI, TCA, quetiapin) kan derfor medføre urinretention
- Gamma-aminobutansyre (GABA) har en generelt hæmmende effekt på CNS, hvilket overordnet set giver en hæmmende effekt på vandladning. Gabaerge lægemidler (gabapentin, pregabalin, baclofen) kan dermed også medføre urinretention.

Ovenstående illustrerer, at psykofarmaka-associeret urinretention er en kompleks størrelse, og at det ikke kun er ved behandling med antikolinerge lægemidler, man skal mistænke lægemidler som udløsende/medvirkende årsag.

5. Indikation for lægemiddelkoncentrationsbestemmelse (TDM) ved behandling med antidepressiva (case-ID 10168)

Lægemiddelkoncentrationsbestemmelse (therapeutic drug management, TDM) **skal udføres** for at bestemme doseringen ved behandling med tricykliske antidepressiva (**TCA**). Dette skyldes, at der for TCA foreligger terapeutiske plasmakoncentrationer, samtidig med at der er store individuelle forskelle i omsætningen af lægemidlerne og stor sandsynlighed for svære toksiske symptomer ved høj plasmakoncentration.

For de andre antidepressive lægemidler (f.eks. SSRI, SNRI) skal doseringen, indenfor de godkendte dosisintervaller, som udgangspunkt bestemmes på baggrund af en opvejning af effekt versus bivirkninger. Dette skyldes, at der ikke er fundet en klar sammenhæng mellem klinisk effekt og lægemidlets koncentration i blodet, ligesom der ej heller er en klart defineret øvre grænse for toksiske koncentrationer. Med andre ord findes der ikke et terapeutisk interval for behandling med de mest anvendte antidepressiva, hvorfor TDM her har begrænset værdi. Der kan dog være visse situationer, hvor TDM kan være brugbart, f.eks:

- Ved tvivl om compliance/behandlingssvigt
- Ved forgiftninger/uventede bivirkninger
- Ved samtidig brug af medikamenter med interaktionspotentiale

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

Kontakt

Vagthavende 7846 3666

hverdage 8:00 – 15:00

Henvi sning til lok.nr.

5790001987145

Yderligere information:

farmakologi.au.dk

