



# Klinisk Farmakologisk Afdeling Nyhedsbrev

Nr. 24 - februar 2019



## NYT FRA LÆGEMIDDELRÅDGIVNINGEN

*Kære kollega*

*Hermed Klinisk Farmakologisk Afdelings nyhedsbrev som er baseret på aktuelle spørgsmål til vores lægemiddelrådgivning.*

*Har du spørgsmål om konkrete, kliniske problemstillinger vedrørende lægemidler, kan du kontakte:*

*Lægemiddelrådgivningen  
Vagthavende 23280601 (hverdage 8-15)  
eller via mail [KFA@auh.rm.dk](mailto:KFA@auh.rm.dk)*

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

*Med venlig hilsen Eva Aggerholm Sædder, ledende overlæge*

## **Kan ibuprofen anvendes i kombination med methotrexat? [4464]**

En patient med psoriasis og diskus prolaps behandles med methotrexat 20-25 mg pr. uge og ibuprofen 600 mg x 3 dagligt. Egen læge spørger til interaktion mellem de to lægemidler, når der anvendes lavdosis methotrexat.

Der findes sparsom evidens både for og imod, at ibuprofen kan nedsætte methotrexat clearance og medføre toksicitet.

Hos nyreeraske patienter i behandling med lavdosis methotrexat synes risikoen for en klinisk betydende interaktion lav, men forsigtighed og monitorering af specielt nyrefunktion tilrådes ved samtidig behandling.

Der gøres yderligere opmærksom på, at ibuprofen dosis ikke bør overstige 400 mg x 3 og kun bør gives i korte kure.

## **Er det risikabelt at anvende rektal salve med glyceryltrinitrat (Rectogesic) til en patient med migræne? [4454]**

Glyceryltrinitrat rektalsalve er kontraindiceret hos patienter med migræne. Den systemiske biotilgængelighed er ca. 50 %.

Den hyppigste bivirkning til rektalsalven er dosisrelateret hovedpine - rapporteret hos 35-60% i kliniske studier. Risikoen er størst hos patienter kendt med migræne eller recidiverende hovedpine.

I et studie med migrænepatienter udløste glyceryltrinitrat som infusion migræneanfald hos 75 %, og heraf udviklede 97% fornyet migræneanfald ved gentagen infusion.

Som alternativ til glyceryltrinitrat kan magistrelt fremstillet diltiazemgel benyttes. Diltiazemgel er forbundet med mindre risiko for hovedpine.

## **Hvilket statin kan anvendes, når der ønskes opstart med ciclosporin? [4391]**

Ciclosporin er en stærk hæmmer af leverenzymet CYP3A4 og kan derfor øge plasmaniveauet af lægemidler, der er substrater for dette.

Simvastatin, atorvastatin og lovastatin metaboliseres ved CYP3A4, og kombination med ciclosporin øger eksponeringen (AUC) for disse statiner med en faktor 5-10 med deraf øget risiko for dosisafhængige bivirkninger som myalgier og rhabdomyolyse.

Rosuvastatin og pravastatin metaboliseres ikke af CYP enzymer. Alligevel er set en stigning i eksponeringen for disse statiner med en faktor 5-10.

Fluvastatin metaboliseres primært ved CYP2C9, og er det statin, der påvirkes mindst af ciclosporin (faktor 2 stigning i eksponeringen et set).

Statiner påvirker ikke plasmakoncentrationen af ciclosporin.

Kombinationen kan anvendes under monitorering for udvikling af myalgier og rhabdomyolyse.

Fluvastatin har klausuleret tilskud, og patienter der behandles med ciclosporin vil opfylde klausulen.

## **Dosering af piperacillin/tazobactam ved renal hyperfiltrering [4492]**

Augmented renal clearance (ARC) eller hyperfiltrering karakteriseres i forskellige studier ved en kreatinin-clearance (CrCl) >120-150 mL/min. Risikofaktorer er bl.a. alder <50-55 år, sepsis, svært traume (især neurotraume), CNS infektioner og brandsår.

Antibiotika der primært udskilles renalt (fx beta-lactamer) er hyppigst påvirkede af ARC. Et nyere studie fandt en stærk association mellem en CrCl >170 mL/min og beta-lactam underdosering (<4 gange minimum inhibitory concentration (MIC)).

Der findes ingen konkrete vejledninger for dosering af antibiotika hos patienter med ARC. I litteraturen foreslås 4 g piperacillin/0,5 g tazobactam hver 6. time givet som enten 4 timers - eller kontinuerlig infusion, og, hvis muligt, monitorering af plasmakoncentrationen. Et nyt studie fandt dog, at 31% (11/36) af kritisk syge patienter med ARC (CrCl >130 mL/min) havde subterapeutiske plasmakoncentrationer af piperacillin på trods af kontinuerlig infusion med 16 g piperacillin/2 g tazobactam i døgnet. Dette studie anbefalede, baseret på farmakokinetisk modellering, at øge dosis til 20g/2,5g i døgnet hos patienter med CrCl>170 mL/min. Dette doseringsregime er dog ikke afprøvet i kliniske studier og ligger over den generelt anbefalede maksimale døgndosis.

Ved manglende respons kan der evt. suppleres med (eller skiftes til) lipofile antibiotika (fx fluoroquinoloner, makrolider), da disse kun påvirkes lidt af ARC. Da kritisk syge patienters tilstand hurtigt kan ændre sig anbefales desuden tæt monitorering af nyrefunktionen og justering af antibiotika dosis derefter.

## **Risiko for vedvarende infertilitet hos mandlig patient i behandling med lavdosis methotrexat? [4437]**

Påvirkning af fertilitet hos mænd er en kendt, men sjælden, bivirkning til methotrexat. Der er ikke rapporteret tilfælde med vedvarende infertilitet. Den foreliggende evidens indikerer, at methotrexat's negative effekt på sædkvaliteten er forbigående, og at sædkvaliteten normaliseres inden for 3 måneder efter ophørt behandling.