

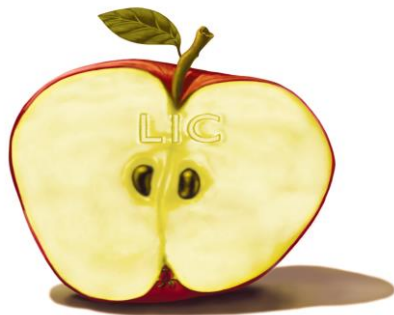
# Karolic

Nyheter från Karolinska läkemedelsinformationscentralen, Klinisk farmakologi

## Karolic

Karolic ger råd till sjukvårdspersonal inom öppen- och slutenvård då läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna som kommer in till Karolic tas emot av en läkare eller farmaceut. En litteratursökning görs i medicinska databaser och handböcker, varefter insamlat material värderas. Frågeställaren får sedan ett preliminärsvår inom överenskommen tid. Frågorna diskuteras på klinikens diskussionsrund, och svar som bedöms relevanta för framtida utredningar läggs in i databasen SVELIC, som är fritt tillgänglig via [www.svelic.se](http://www.svelic.se).

*Välkommen att kontakta oss!*



Karolinska läkemedelsinformationscentralen  
Klinisk Farmakologi, C1:68  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Huddinge

### Kan sertralin ge isolerad hypertermi? Patient som har återkommande hög kroppstemperatur, ofta på natten, ibland så hög som 40 grader. I övrigt lätt tremor, men inga andra symptom?

Serotonerga biverkningar (förvirring, oro, svettningar, takykardi, hypertermi, hypertoni, kräkningar, diarré, tremor, hyperreflexi, klonus, Babinskis tecken, muskelstelhet) kan förekomma vid behandling med serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och beror på överaktivering av serotonerga systemet.

Serotonergt syndrom utgörs klassiskt av triaden medvetandepåverkan, autonom hyperaktivitet och muskelstelhet och är en klinisk diagnos. Databasen UpToDate rekommenderar diagnos av serotonergt syndrom genom "Hunter Toxicity Criteria Decision Rules". Vid hypertermi behöver patienten ha hypertoni, hypertermi >38

Kontakt:  
Remiss "H Läkemedelsinformation" i TakeCare  
[Karolic.karolinska@regionstockholm.se](mailto:Karolic.karolinska@regionstockholm.se)  
08-123 810 60  
[www.karolinska.se/karolic](http://www.karolinska.se/karolic)

grader och klonus för att diagnostiseras med serotonergt syndrom.

Serotonerga biverkningar ligger på ett spektrum från benigna symptom till dödligt serotonergt syndrom. En patient kan ha enstaka serotonerga biverkningar utan hela kliniska bilden av serotonergt syndrom, exempelvis lyfts i UpToDate exemplet att en patient kan ha lättutlösta reflexer och tremor utan ytterligare symptom. Huruvida isolerad hypertermi förekommer anges inte, men borde teoretiskt vara möjligt med tanke på verkningsmekanism.

Pyrexia (feber) anges som en vanlig biverkning av sertralin (frekvens =1/100, <1/10) i produktresumén men det går inte att utläsa om dessa fall utgjorts av isolerad pyrexia eller som del i serotonergt syndrom. Sertralin listas inte som ett läkemedel som kan orsaka läkemedelsutlöst feber ("drug fever") i UpToDate.

Frågan om isolerad hypertermi vid behandling med sertralin har utretts via läkemedelsinformationscentraler tidigare. Man fann i dessa utredningar inga

Nyhetsbrev Karolic År 2024

fallrapporter på isolerad hypertermi vid sertralinbehandling.

Vid litteratursökning återfinns en fallrapport med titeln "An isolated fever associated with selective serotonin reuptake inhibitors therapy" som beskriver en 60-årig kvinna behandlad med citalopram och som utvecklade hypertermi, dock anges i artikeln att hon även hade hypotoni, konfusion, areflexi och svettningar. Vi finner inga fallrapporter om isolerad pyrexia av SSRI i litteraturen.

I WHO:s biverkningsdatabas Vigibase finns 625 rapporter om pyrexia av sertralin, 234 "feeling hot", 47 hyperthermia och 17 hyperpyrexia. Det finns totalt 87 161 biverkningsrapporter för sertralin. Rapporterna i Vigibase är inte alltid bedömda utifrån möjligt samband mellan biverkning och läkemedel och bör därför tolkas med försiktighet. Det är inte heller klarlagt om det rör sig om fall av isolerad hypertermi eller som del i serotonergt syndrom.

I det aktuella fallet har en serotoninkoncentration i plasma på 58 nmol/L uppmätts vilket är i den nedre delen av rekommenderat terapeutiskt

intervall (ca 30-500 nmol/L). Det talar emot hypertermi orsakad av serotonerg överaktivering.

#### SAMMANFATTNING

Serotonerg överaktivering kan leda till hypertermi och är även en del i serotonergt syndrom. Det saknas tydlig gräns när serotonerga biverkningar går över i serotonergt syndrom. Pyrexia finns rapporterat för sertralin som vanlig biverkning i produktresumén. Vi har inte funnit närmare beskrivning av förekomst av isolerad hypertermi vid SSRI-behandling i litteraturen. Med tanke på läkemedlets verkningsmekanism går det inte att utesluta att sertralin kan orsaka isolerad hypertermi, även om vi inte funnit liknande fallrapporter publicerade. Relativt låg plasmakoncentration sertralin hos patienten talar dock emot sertralin som orsak till hypertermin (SVELIC 178).

## Hur länge kan trimetoprim-sulfametoxazol förvaras löst i PD-vätska vid rumstemperatur?

Allmänna rekommendationer för intraperitoneal (i.p.) behandling med Eusaprim (trimetoprim-sulfametoxazol) vid PD-peritonit saknas. Vi har dock funnit två fallstudier där Eusaprim i.p. har använts för att framgångsrikt behandla peritonit orsakad av Nocardia. I den ena studien specificerades dosen trimetoprim-sulfametoxazol som administrerades i.p. (400 mg/80 mg/L), men närmare specifikation kring hur läkemedlet hanterades saknas. En äldre fallstudie från 1984 som vi dessvärre inte har tillgång till, ska enligt abstractet redogöra för 30 fall av peritonit som behandlades framgångsrikt med trimetoprim-sulfametoxazol i.p. i dosen 400/80 mg per dialyspåse. I en tidigare fråga till oss avseende Eusaprimdosering i.p. hänvisades till två studier där man sett att den systemiska exponeringen vid i.p. administrering av trimetoprim-sulfametoxazol sannolikt är lägre än vid intravenös administrering. Dock kan pågående peritonit i sig öka upptaget så att den systemiska

# Karolic

Nyheter från Karolinska läkemedelsinformationscentralen, Klinisk farmakologi

exponeringen når samma nivåer som vid intravenös administrering.

Dessvärre finns inga säkra data vad gäller blandbarhet, stabilitet eller hållbarhet av Eusaprim i PD-vätska. Generellt kan sägas att det vid blandning av Eusaprim med andra injektions- eller infusionsvätskor finns risk att läkemedlet fälls ut, en risk som ökar vid höga koncentrationer av läkemedlet samt vid neutralt eller basiskt pH. Därutöver finns en risk att Eusaprim adsorberas till plastbehållare, och generellt ökar risken för adsorption av antibiotika till plastbehållaren vid högre temperaturer.

Physioneal består av ett två-kammarsystem med en liten kammare där lösningens pH är strax över 4 och en stor kammare, där vätskorna blandas innan dialys. Efter blandning av vätskorna har dialysvätskan ett pH-värde på 7,4 och vätskan innehåller då glukos, laktat, bikarbonat samt joner av natrium, kalcium, magnesium och klorid. Om läkemedel behöver administreras via dialysvätskan tillsätts detta till den minsta kammaren.

Vid litteratursökning har vi endast identifierat två studier där stabiliteten av trimetoprim-sulfametoxazol i PD-vätska har studerats:

När trimetoprim-sulfametoxazol tillsattes i PD-vätskan Dianeal PD-2 (Baxter) till en koncentration på trimetoprim 20 mg /L och sulfametoxazol 100 mg/L sågs kemisk nedbrytning av sulfametoxazol med en 10% minskning av sulfametoxazol koncentrationen inom 12 timmar vid förvaring i 20 grader C. Trimetoprim-koncentrationen i Dianeal lösningen minskade stegvis under vid förvaring av läkemedlet där ca 10% av läkemedlet adsorberades till plastbehållaren inom 2 dagar. Observera att Dianeal PD-2 inte kan likställas med Physioneal. Dianeal PD-2 är en enkammarpåse med pH 4-6,5, och även glukoshalt och elektrolyter skiljer sig mellan påsarna.

I en studie från 2016 undersöktes stabiliteten av olika antibiotika i PD-vätska som används hos barn. Stabiliteten av trimetoprim-sulfametoxazol i koncentrationen 80 mg trimetoprim/L

och 400 mg sulfametoxazol/L undersöktes under 24 timmar i kroppstemperatur (37 grader) i lösningarna Physioneal 1.36% (Baxter) och Physioneal 3.86% (Baxter). Därutöver undersöktes stabiliteten av läkemedlet under 12 timmar i rumstemperatur, följt av 12 timmar i kroppstemperatur i Extraneal (Baxter). Koncentrationen av trimetoprim-sulfametoxazol var stabil i ovan nämnda temperaturförhållanden i både Physioneal respektive Extraneal. Dock saknades uppgifter om mikrobiell stabilitet och eventuell förekomst av toxiska nedbrytningsprodukter. Det är också viktigt att understryka att trimetoprim-sulfametoxazol tillsattes i en påse där de två kamrarna hade blandats, vilket gör att läkemedlet exponerades för ett högre pH än om det tillsättes till den övre kammaren. Teoretiskt bör trimetoprim-sulfametoxazol lösa sig bättre vid lägre pH, men skillnader mellan den övre kammaren och den blandade påsen föreligger även avseende glukos- och elektrolytkoncentration, vilket också skulle kunna påverka läkemedlets stabilitet. Därutöver undersöktes läkemedlets stabilitet i kroppstemperatur

i stället för rumstemperatur, och stabiliteten av ett läkemedel i en lösning kan vara temperaturberoende.

#### SAMMANFATTNING

Stabiliteten av Eusaprim i peritonealdialys (PD)-vätskan Physioneal i rumstemperatur har inte studerats, och vi finner inga angivna rekommendationer för hur länge Eusaprim löst i Physioneal kan förvaras innan användning utan att sammansättningen eller effekten av läkemedlet påverkas. I en äldre studie bedömdes trimetoprim-sulfametoxazol inte vara stabilt under längre tid i dialysvätskan Dianeal PD-2, emedan i en annan studie var koncentrationen av läkemedlet stabil under 24 timmar i 37 grader när det tillsattes i dialyslösningen Physioneal efter att de två kamrarna hade blandats (SVELIC 167).

---

*Nyheter från läkemedelsinformationscentralen är ett nyhetsbrev som utges kvartalsvis av Karolic, Klinisk farmakologi. Vill du ha referenser till publicerat material se [www.svelic.se](http://www.svelic.se) eller kontakta oss. Du kan närsomhelst välja att avregistrera dig från nyhetsbrevet genom att mejla till oss.*