

# Absorberas antibiotika sämre vid diarré?



**Magbekymmer, såsom diarré, är en relativt vanlig biverkan av antibiotika. Påverkas absorptionen av antibiotika vid diarré?**

**SVAR: LISA LANDERHOLM/TOM MJÖRNDAL, ELINOR (Umeå), mars 2006**  
Drugline Nr 22890

Det finns sparsamt med dokumentation i litteraturen om eventuell påverkan på absorptionen av antibiotika vid diarré.

I en studie av absorptionen av penicillin V och ampicillin hos barn noterades även diarréförekomst [1]. De 65 barn mellan en månad och tre år som omfattades av studien behandlades för övre luftvägsinfektioner och fick antibiotika-behandling peroralt i flytande form. Första mätningen utfördes första eller andra dagen av behandlingen. Blodprov togs var trettionde minut under tre timmar efter dos. Ett andra mätillfälle ägde rum efter en vecka (6–8 dagar efter behandlingsstart). Samma doser och testprotokoll användes. På provtagningsdagarna var patienterna fastande två timmar före tillförsel av penicillin V respektive ampicillin. Penicillin V (medeldos 13,5 mg/kg) gavs till 42 av barnen och ampicillin till 23 av barnen (medeldos 25,0 mg/kg). Vid andra mätillfället ingick 22 av de barn som fick penicillin V och 16 av de ampicillinbehandlade barnen. Av de barn som behandlades med penicillin V drabbades 27 av 41 (60 procent) av diarré under minst en dag. Motsvarande siffra för ampicillingruppen

var 13 barn av 22 (59 procent). Ingen korrelation mellan dos och frekvens av diarré kunde ses för något av preparaten. Med undantag för tre av de patienter som fått penicillin V, och som hade ihållande diarré genom hela studien, observerades inga signifikanta skillnader i antibiotikaabsorption vare sig mellan mätillfällen eller mellan patienter som haft eller inte haft diarré. Författarna framförde synpunkten att det faktum att kortvarig diarré inte tycktes minska kapaciteten att absorbera antibiotika och att statistiskt signifikant minskad absorption sågs enbart efter en veckas diarré (för penicillin V) kunde betyda att absorption av läkemedel inte påverkas förrän mukosalagret i tarmen skadats.

I en annan studie, där absorptionen av ampicillin studerats, undersöktes även absorptionen av nalidixinsyra [2]. Studien omfattade totalt 37 barn med akut Shigella-infektion. Barnen randomiserades till behandling med ampicillin 25 mg/kg eller till nalidixinsyra 13,75 mg/kg. Båda läkemedlen gavs peroralt var sjätte timme under fem dygn. Plasmakoncentration av ampicillin respektive nalidixinsyra bestämdes 0,5, 1, 2 och 4 timmar efter dos första dagen samt två timmar efter dos andra och femte behandlingsdagen. Individuella dos-responskurvor från barn behandlade med ampicillin (16 barn) kunde fördelas till två grupper. Med ledning av dos-responskurvorna klassificerades en grupp som »bra absorberare« (7) och en grupp som »dåliga absorberare« (9). I gruppen med »bra absorberare« var medelkoncentration 5,7 µg/ml en timme efter första dos, och halveringstiden uppskattades till 2,2 timmar. I den andra gruppen var medelkoncentrationen 1,5 µg/ml en timme efter dos och 1,8 µg/ml två timmar efter dosintag. Patienterna i gruppen med »dåliga absorberare« var yngre, mindre för sin ålder, hade svårare diarré och förlängd utläkningstid. Författarna ansåg att resultaten är i överensstämmelse med resultat från tidigare studier där man funnit försämrad absorption av ampicillin hos barn med diarré. Även de patienter som behandlades med nalidixinsyra fördelade sig i två grupper utifrån sina dos-responskurvor [2]. Sju patienter hade »snabb absorp-

tion« och fem patienter »fördröjd absorption«. I gruppen med patienter med »snabb absorption« var medelkoncentration av nalidixinsyra i plasma 39,9 µg/ml en timme efter dosintag första dagen av behandlingen. I gruppen med »fördröjd absorption« var motsvarande koncentration <10 µg/ml. Med undantag för att antalet pojkar var större i gruppen med »fördröjd absorption« sågs inga signifikanta skillnader i övrigt mellan de båda grupperna. Trots att man fann stora variationer i absorption av både ampicillin och nalidixinsyra hos patienter med akut Shigella-infektion var det endast vid ampicillinbehandling som utläkningen av infektionen fördröjdes, medan »fördröjd absorption« av nalidixinsyra inte påverkade utläkningstiden. Detta förklarades med att patienterna med »fördröjd absorption« hade adekvata koncentrationer av nalidixinsyra redan fyra timmar efter första dosintag.

**En studie omfattade** tio patienter (4 kvinnor och 6 män) med bakteriell enterit [3]. Förutom diarré hade patienterna även feber och magsmärtor samt var illamående. Patienterna erhöll 500 mg ciprofloxacin två gånger dagligen. Alla studiedeltagare utom två gavs ciprofloxacin åtminstone i tre dygn. Plasmakoncentrationen av ciprofloxacin översteg MIC (minimum inhibitory concentration) (0,25 mg/l) för Salmonella, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Escherichia coli och Shigella samtliga tre dagar (koncentrationsmätning pågick under sex timmar). Enligt författarna skilde sig inte farmakokinetiska data från de som tidigare erhållits i studier med friska frivilliga deltagare.

I en studie omfattades 19 patienter i åldrarna 18 till 40 år med akut bakteriell enterit [4]. I denna studie fick patienterna 400 mg norfloxacin med 24 timmar mellan första och andra dos och därefter med tolv timmars intervall. Total behandlingstid var 72 timmar. En ytterligare dos gavs sju dagar efter behandlingsstart (kontrolldos). Blodprov togs upprepade gånger efter första samt sista dos. Före dessa läkemedelsintag hade studiedeltagarna fastat åtta timmar. Vid bedömning av resultat jämfördes maxkoncentration i serum, tid till maxkoncentration i serum, AUC, eliminations-

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på [www.lic.nu](http://www.lic.nu)

konstant samt halveringstid av norfloxacin för dag ett respektive dag sju. Ingen signifikant skillnad i de farmakokinetiska parametrarna observerades förutom för tid till koncentrationsmaximum, som inträffade tidigare efter dosen dag sju än efter första dosen ( $2,5 \pm 1,6$  timmar respektive  $2,9 \pm 1,2$  timmar,  $P < 0,01$ ).

Författarna till de två sistnämnda studierna ansåg att normal dos och administreringsfrekvens av ciprofloxacin [3] respektive norfloxacin [4] gav adekvat behandling hos patienter med diarré

(bakteriell enterit) och att dosjustering inte var nödvändig.

**Sammanfattningsvis** kan konstateras att det finns begränsat med studier i litteraturen som belyser frågan om diarré och antibiotikaabsorption. Långvarig diarré, dålig absorption generellt och antibiotika där det krävs god absorption för att nå upp till MIC-värden tycks vara förknippade med försämrade utläkningar. Studierna är dock så små att det är svårt att dra några generella slutsatser av dem.

## REFERENSER

1. Bolme P, Eriksson M. Influence of diarrhea on the oral absorption of penicillin V and ampicillin in children. *Scand J Infect Dis.* 1975;7(2):141-5.
2. Nelson JD, Shelton S, Kusmiesz HT, Haltain KC. Absorption of ampicillin and nalidixic acid by infants and children with acute shigellosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1972 Nov-Dec;13(6):879-86.
3. Beckebaum S, Bircher J, Gallenkamp H. Bioavailability of ciprofloxacin in patients with acute infectious diarrhoea. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(6):511-2.
4. Bergan T, Lolekha S, Cheong MK, Poh CL, Patancharoen S. Consequences of diarrhoeal disease on the pharmacokinetics of norfloxacin. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1988;56:11-3.

## Systemeffekter av nasala kortikosteroider?



**Vilken nasal kortikosteroid ska väljas för att minimera risken för systemiska biverkningar vid rinit hos barn som behandlas med budesonidinhalation mot astma?**

Kortikosteroider för inhalation och nasalt intag har visat sig vara effektiva vid behandling av astma och allergisk rinit. Det finns dock oro över att substanserna når den systemiska cirkulationen i tillräckligt höga koncentrationer för att orsaka systemiska effekter, som exempelvis påverkan på längdtillväxt. En riskgrupp är barn, framförallt barn som både behandlas med inhalationssteroid mot astma och nasal kortikosteroid mot rinit.

**SVAR: LISA LANDERHOLM/TOM MJÖRNDAL,** ELINOR (Umeå), oktober 2005  
Drugline nr 22911

Tillgänglig dokumentation om nasala kortikosteroiders eventuella systemeffekt är begränsad. När det gäller jämförande studier är de mycket få och i de flesta fall sponsrade av läkemedelsföretaget som handhar någon av produkterna ifråga.

Ett vanligt förekommande sätt att mäta kortikosteroiders systemeffekt är knemometri, det vill säga mätning av underbenets längd. Ett annat mått som används är kortisolhalt i serum och/eller i urin. I en informationstext från Läkemiddelverket menar man att korttidsstudier med knemometri saknar klinisk relevans för bedömning av effekt på längdtillväxt [1]. Där anser man att det

vid studier av effekt på längdtillväxt är slutlig kroppslängd efter puberteten som är det avgörande effektmåttet. Det påpekas dock att det i praktiken är svårt att genomföra denna typ av långtidsstudie.

**Flertalet av de återfunna** publikationerna, där systemisk effekt av nasal administrering av kortikosteroider studerats, tyder på avsaknad av systemisk effekt. Resultat från en placebokontrollerad studie visar att ett års nasal behandling med flutikason inte påverkar benmineraldensitet, biokemiska markörer för benomsättning eller hypotalamus-hypofys-binjure(HPA)-axelfunktion [2]. Inte heller för mometason och budesonid har någon påverkan på bentillväxt (mätt med knemometri) kunnat ses i en dubbelblindad placebokontrollerad cross-overstudie, omfattande 22 barn i åldrarna sju till tolv år [3]. Ytterligare en dubbelblindad studie har studerat systemisk effekt av mometason, administrerat i form av nasal spray [4]. I denna studie randomiserades 98 barn i åldrarna tre till nio år till mometason eller placebo. Efter ett år kunde inga skillnader i längdtillväxt eller HPA-axelfunktion ses. Längdtillväxten mättes som stående kroppslängd.

I en studie från år 2003 jämförs effekten av intranasal triamcinolon- och flutikasonbehandling på bentillväxt och HPA-axeln hos barn med allergisk rinit [5]. Studien var en fyrvägs cross-overstudie, i vilken 59 barn med en medelålder av 7,2 år genomgick de fyra två veckor långa behandlingsperioderna: triam-

cinolon nasal spray 110 mikrogram, triamcinolon nasal spray 220 mikrogram, flutikason nasal spray 200 mikrogram samt placebo. Administrering skedde i samtliga fall en gång om dagen och mellan behandlingsperioderna hade man två veckors washout-period. Bentillväxt mättes med knemometri och HPA-axelfunktion som kortisolhalt i urin. Studieresultatet visade att flutikasonbehandlingen till skillnad från triamcinolonbehandlingen signifikant ( $p=0,003$ ) minskade kortisolhalten i urin jämfört med placeboresultaten. Resultaten för längdtillväxt visade inte på någon signifikant skillnad mellan preparaten eller jämfört med placebo.

**Tillväxthämning har dock** setts i en dubbelblindad, randomiserad placebokontrollerad studie i vilken 100 barn i åldern sex till nio år med allergisk rinit behandlades med 168 mikrogram beklometason intranasalt två gånger dagligen [6]. Medelökningen i längdtillväxt under ett år, mätt i stående, var 5,0 cm i behandlingsgruppen och 5,9 cm i placebogruppen (konfidensintervall ej angivet,  $p < 0,01$ ). Det bör dock poängteras att medelålder samt medellängd var högre för budesonidgruppen (7,5 år respektive 127,7 cm) jämfört med placebogruppen (7,1 år respektive 125,1 cm) vid studiens start. Inga signifikanta skillnader i kortisolnivåer i plasma observerades mellan grupperna.

**Ett annat mått som används** för att jämföra systemisk effekt mellan olika kortikosteroider är att mäta biotillgänglighet. Eftersom biotillgänglighet av kortikosteroider som administreras nasalt och via inhalation är låg, ofta lägre än detekterbara nivåer, och då känslighet kan skilja mellan olika mätinstrument måste försiktighet iakttagas vid jämförelser mellan studier. Det är även viktigt att komma ihåg att graden av biotillgänglig-

het inte ensamt avgör vilka systemeffekter som fås. Systemeffekterna beror även på dos och läkemedlets potens.

**I en översiktsartikel** om flutikason och mometason diskuterar man en artikel där man funnit att det systemiska upptaget av mometason är lägre (mindre än en procent) än med flutikason (ca 17 procent) [7]. Man ställer mot detta fynd resultatet av en annan studie där man undersöker den systemiska biotillgängligheten av intranasalt flutikason och mometason. I den studien skilde sig inte resultatet (angivet som medelvärde av AUC) mellan mometason och flutikason.

Vad gäller biverkningsrapportering är den låg för nasala kortikosteroider, varför det är svårt att bedöma skillnader i biverkningsmönster [8]. Rapporterade biverkningar av nasala kortikosteroider domineras av lokala biverkningar, exempelvis näsblödning och lokal irritation i näsa och hals.

**I de flesta studier som** vi har funnit har man således inte observerat någon systemisk effekt av nasala kortikosteroider. Det är inte möjligt att utifrån tillgänglig dokumentation bedöma skillnader mellan de olika substanserna. Generellt sett kan risken för systemiska effekter minimeras genom att använda lägsta effektiva terapeutisk dos och genom att överväga periodisk behandling.

#### REFERENSER

1. Hedlin G, Wennergren G. Information från Läke- medelsverket. 2002 2;13(2):37-42.
2. Howland WC 3rd. Fluticasone propionate: topical or systemic effects? Clin Exp Allergy. 1996 May;26 Suppl 3:18-22.
3. Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. J Allergy Clin Immunol. 1999;104:948-52.
4. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Pediatrics. 2000 Feb;105(2):E22.
5. Skoner DP, Gentile D, Angelini B, Kane R, Birdsall D, Banerji D. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003 Jan;90(1):56-62.
6. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. Pediatrics. 2000 Feb;105(2):E23.
7. Crim C, Pierre LN, Daley-Yates PT. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. Clin Ther. 2001;23:1339-54.
8. Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister, citerat 2005-10).