

Basal og klinisk farmakologi

Svar til Test din viden-spørgsmål. Ved enkelte kapitler er svarene udeladt, da det her drejer sig om mere refleksionsbaserede spørgsmål.

Kap. 1

1. En receptor er et molekyle i organismen, med hvilket et kemisk stof, fx et lægemiddel, kan interagere og fremkalde en effekt.
2. Receptorer inddeles i ligandkoblede ionkanaler, G-protein-koblede receptorer, enzymkoblede receptorer og intracellulære receptorer. Eksempler på lægemidler, se Tabel 1.1.
3. Se Fig. 1.5.
4. Ionkanaler inddeles i ligandkoblede, spændingsregulerede og *second messenger*-regulerede ionkanaler. Disse underinddeles, ud fra hvilke ioner der passerer igennem, fx natrium, kalcium, klorid og kalium.
5. Ved *use-dependent* blokering bindes lægemidlet til kanalen i det åbne, aktive stadie, hvilket betyder, at jo flere kanaler, der åbnes, des mere lægemiddel bindes, hvilket hæmmer kanalen (se også Fig. 1.8).
6. L-type kalciumkanaler er spændingsregulerede. Dihydropyridiner, fx amlodipin, og non-dihydropyridiner, fx verapamil og diltiazem, kan bindes til kanalen.
7. Ved tolerance skal anvendes stigende doser af et lægemiddel for at opnå samme effekt.

Kap. 2

1. K_D er koncentrationen, hvor den pågældende ligand er bundet til halvdelen af receptorerne. EC_{50} er koncentrationen, hvor vævet udviser et halvt maksimumrespons.
2. Egenvirkning er udtryk for, at en ligand medfører et respons i vævet for en given okkupas.
3. A. En partiel agonist medfører et respons, der er mindre end maksimalt respons, og har dermed en *efficacy* mellem > 0 og mindre end 1.
B. Ja. En fuld agonist kan godt medføre et maksimumrespons, selvom dens EC_{50} ligger til højre for EC_{50} for den partielle agonist.
C. En ligand, som er en partiel agonist, vil også virke som en antagonist over for en fuld agonist, som ligeledes binder til den pågældende receptor.
4. En kompetitiv antagonist vil konkurrere med en agonist for at bindes til agonistens receptor. Det betyder, at hvis der er et stort overskud (høj koncentration) af antagonist, vil agonisten blive fortrængt. Omvendt, hvis der er en høj koncentration af agonisten, vil binding af antagonist hindres, og receptoren vil blive besat af agonisten. Koncentrations-respons-kurven bliver forskudt mod højre uden ændring af det maksimale respons.
5. Dissociationskonstanten, K_D , af en ligand for en receptor kan bestemmes i forsøg, hvor ligandens binding til receptoren måles. Man antager bl.a., at der er høj affinitet mellem ligand og receptor, at kapaciteten for binding kan mættes (saturabel), at bindingen af liganden til receptoren er reversibel, at der er opnået ligevægt, og endelig at der kun er binding med én receptortype. Der tilsættes stigende koncentrationer af radio-liganden til et vævshomogenat. Homogenatet filtreres, og radioaktiviteten i det tilbageholdte materiale

måles. Radioaktiviteten tages som mål for graden af binding til receptoren. I princippet kan K_D bestemmes ud fra koncentrationen, der giver 50 % af den (estimerede) maksimumspecifikke binding.

6. A. CR = 10. B. $K_B = 1,1$ nM.

Kap. 3

1.

a. 1) Passiv diffusion langs en koncentrationsgradient, 2) ikke-energikrævende transport langs en koncentrationsgradient ved hjælp af et transportprotein (*carrier*-medieret), 3) energikrævende transport imod en koncentrationsgradient, 4) passage gennem vandige porer, 5) pinocytose.

b. Lægemedelmolekylet må ikke være så vandopløseligt, at det ikke kan opløses i enterocytcellemembranen, men omvendt heller ikke så lipofilt, at det bliver tungtopløseligt og danner miceller. Lægemedelmolekylet må ikke være for stort, og det må heller ikke være af peptidstruktur, fordi det så nedbrydes af peptidaser i mave-tarm-kanalen. Peristaltikken har betydning for at transportere lægemidlet frem til den øverste del af tyndtarmen, som på grund af sin store overflade er det sted, hvor lægemidlet transporteres hurtigst. Tarmen skal være ordentligt gennemblødt, så lægemidlet hurtigt transporteres væk. Hvis lægemidlet er et p-glykoprotein-substrat, vil dets absorption nedsættes på grund af efflux.

2.

a. Det kan være, at patienten er bevidstløs eller ikke vil samarbejde, eller at patienten har tarmparalyse, som gør, at lægemidler ikke bliver absorberet efter oral administration. Det kan være, at lægemidlerne har peptidstruktur, fx insulin, eller er lægemidler, som er polære og har stor molekylvægt, fx heparin, og som ikke absorberes efter oral administration. Det kan være, man har et ønske om hurtigt indsættende virkning. Endelig kan det være, at man ønsker en lokal effekt af lægemidlet, fx lokalnæstesmidler.

b. Dosis: Jo større dosis, jo længere virkningsvarighed. Blodgennemstrømning: Jo mindre gennemstrømning, jo længere bliver lægemidlet i vævet, og desto længere tid virker det. Lokal metabolisme vil forkorte virkningsvarigheden.

3.

- Biotilgængelighed er den hastighed og den grad, hvormed et lægemiddel eller en aktiv metabolit forlader sin administrationsform og når frem til virkningsstedet.
- Lægemidler kan påføres på huden for at lokalbehandle sygdomme i huden (eksem og infektion) eller for, at lægemidlet skal absorberes systemisk med henblik på en systemisk effekt. Sidstnævnte benyttes især for visse opioider til behandling af stærke smerter.
- Lægemidlet skal være lipofilt, så det kan diffundere igennem de forskellige cellelag. Absorptionen kan øges ved eksem, forbrændinger eller sår i huden. Man kan også øge absorptionen ved at pakke huden ind i cellofan, hvorved sveden ikke kan fordampe, således at hudens fugtighedsgrad øges.

4.

- R
- F
- F
- F
- R
- F

5.

b. $K_e = (\ln 2) / t_{1/2} = (\ln 2) / 7 \text{ h} = 0,10 \text{ h}^{-1}$

c. $CL = \text{dosis}/AUC = (60 \text{ kg} \times 20 \text{ units/kg}) / 1505 \text{ h} \times \text{units/kg} = 0,79 \text{ l/h}$

d. $V_D = CL/k_e = 0,79 \text{ l h}^{-1} / 0,10 \text{ h}^{-1} = \underline{7,9 \text{ l}}$

e. Dosis = $V \times C_0 \Rightarrow C_0 = (60 \text{ kg} \times 20 \text{ units/kg}) / 7,9 \text{ l} = \underline{152 \text{ units/l}}$ eller: $145 \text{ units} = C_0 \times e^{-0,1 \times 0,5 \text{ h}} \Rightarrow \underline{C_0 = 152 \text{ units/l}}$

6.

- a. Organismen optræder som et enkelt væskefyldt hulrum (*compartment*), hvori lægemidlet befinder sig. Det behøver ikke betyde, at koncentrationen af lægemidlet overalt i organismen er det samme som i plasma, men at koncentrationen varierer uden forsinkelser (lynhurtige ligevægte).
- b. Eliminationshastigheden = $k \cdot A^1$.
- c. Lægemidler med stort fordelingsvolumen vil sandsynligvis også fordele sig i væv med lav perfusion, hvor ligevægten med plasma er meget langsom. Derved er forudsætningerne for 1-*compartment*-modellen ikke til stede.

Kap. 4

1.

- a. CYP-enzymet er hæmproteiner, der består af en enkelt molekylekæde med en MW på 50-60.000 samt et hæmmolekyle som prostetisk gruppe.
- b. Den største gruppe af CYP-enzymet er med til at syntetisere en række naturligt forekommende forbindelser: steroidhormoner, prostaglandiner og vitamin D. Den anden gruppe oxiderer lægemidler og andre fremmedstoffer.
- c. CYP findes i størst mængde i leveren og findes i mitokondrier, mens de lægemiddelloxiderende former af CYP findes i membran af glat endoplasmatiske reticulum.
- d. CYP oxiderer lægemidler, hvorved den farmakologiske aktivitet i de fleste tilfælde ophører, samtidig med at lægemidlet bliver mere vandopløseligt og nemmere udskilles med urinen. Ved oxidation indsættes der ofte en hydroxylgruppe, som gør lægemidlet til et bedre substrat for konjugationsenzymet (fase 2-enzymet). Der er dog eksempler på, at oxidative metabolitter har den samme farmakologiske virkning som moderstoffet, og der er også eksempler på, at *prodrugs*, som per definition er inaktive substanser, først omdannes til en aktiv metabolit ved oxidation.

2.

- a. R
- b. F
- c. R
- d. R
- e. F
- f. F

3.

a. Forkert. $K_e = \ln 2 / 8 \text{ timer} = 0,087 \text{ timer}^{-1}$.

b. Forkert. 32 timer svarer til 4 halveringstider, hvilket vil sige, at en fraktion på $(1-1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2)$ eller 0,925 svarende til 92,5 % er udskilt.

c. Rigtigt. Det tager to halveringstider at eliminere 37,5 %, men kun én halveringstid at eliminere 50 mg efter en dosis på 100 mg.

d. Forkert. Efter 24 timer er kun $(1-(1/2)^3) = 0,875$ eller 87,5 udskilt. Der skal gå mindst 5 halveringstider.

e. I almindelighed forkert. I terapeutiske doser ændrer de farmakokinetiske parametre sig ikke. Enkelte lægemidler udviser dosisafhængig kinetik, og her gælder det.

4.

a. $CL_R = 0,381 \text{ l/minut}$

$$CL_R = Ae(0-8)/AUC_{0-8}$$

$$CL_R = 3,13 \text{ mg}/0,13692 \text{ mg} \times \text{timer} \times \text{liter}^{-1} = 22,86 \text{ liter/time} = 0,381 \text{ liter/minut}$$

$CL = 0,508 \text{ liter/minut}$

$$CL_R = 0,75 \times CL$$

$$CL = CL_R / 0,75$$

$$CL = 0,381 \text{ liter/minut}/0,75 = 0,508 \text{ liter/minut}$$

$CL_H = 0,127 \text{ liter/minut}$

$$CL_H = 0,25 \times CL$$

b. Den totale renale *clearance* af amprexavir overstiger den glomerulære filtrations-*clearance*, som for amprexavirs vedkommende er lig med GFR. Det må betyde, at der er en betydelig glomerulær filtration, som varetages af amprexavir.

5.

a.

$$T_{1/2} = 3,7 \text{ timer}$$

$$K_e = 0,185 \text{ timer}^{-1}$$

$$T_{1/2} = \ln 2/k_e = \ln 2 \times V/CL$$

$$= \ln 2 \times 156 \text{ liter}/29 \text{ liter/time}$$

$$= \underline{3,7 \text{ timer}}$$

$$k_e = 29 \text{ liter/time}/156 \text{ liter} = \underline{0,185 \text{ timer}^{-1}}$$

b.

$$A(2h) = 276 \text{ mikrogram}$$

$$C(2h) = 1,77 \text{ mikrogram/liter}$$

$$A(2h) = 400 \text{ mikrogram} e^{-2 \text{ timer} \times 0,185 \text{ timer}^{-1}}$$

$$= 400 \text{ mikrogram} \times 0,691 = \underline{276 \text{ mikrogram}}$$

$$C(2h) = 276 \text{ mikrogram}/156 \text{ liter} = \underline{1,77 \text{ mikrogram/liter}}$$

c.

$$CL_R = 18,6 \text{ liter/time}$$

$$CL_R = f_u \times CL_R$$

$$= 0,64 \times 29 \text{ liter/time} = 18,6 \text{ liter/time} \approx \underline{309 \text{ ml/minut}}$$

CL_R er ca. 2,5 gange større end GFR, og salbutamol er ikke proteinbundet i plasma. Det må betyde, at salbutamol bliver udskilt ved glomerulær filtration og tubulær sekretion.

Kap. 5

1.
 - a. Et prodrug er et farmakologisk inaktivt forstadie til en aktiv metabolit.
 - b. 2-3 % af en hvid vestlig befolkning er *poor metabolizers*, som mangler CYP2C19, hos asiater er dette tal 20-25 %. *Poor metabolizers* danner mindre aktive metabolitter, og den antitrombotiske effekt er derfor nedsat. CYP2C19*17-allelen giver øget enzymaktivitet og optræder med en hyppighed på 20 % i den danske befolkning (men kun hos 1-4 % blandt asiater), og hos bærere af denne allel kunne man frygte, at blødningsrisikoen er forøget. Protonpumpehæmmere er kompetitive hæmmere af CYP2C19 og nedsætter derfor dannelsen af aktiv metabolit og muligvis derfor nedsat antitrombotisk virkning.
 - c. Det er en fase I-reaktion.
 - d. Glukuronidering gør lægemidler mindre aktive og som regel helt inaktive og mere vandopløselige, således at de lettere udskilles med urinen.
2.
 - a. Personer med en genduplikation er ultrahurtige omdannere via CYP2D6, og hos disse patienter vil man forvente en kraftigere smertestillende effekt af tramadol end hos den gennemsnitlige *extensive metabolizer* på grund af høj produktion af (+)-M1.
 - b. Escitalopram er en svag hæmmer CYP2D6 og nedsætter dermed dannelsen af (+)-M1 i yderst beskeden grad. Derfor påvirkes den smertestillende virkning ikke i nævneværdig grad.

Kap. 6

1. Det autonome nervesystem er den del af nervesystemet, som ikke er direkte under viljens kontrol. Det er især forbundet med viscerale funktioner: kontrol af hjerte og kredsløb, fordøjelsen, vandladning og afføring.
2. Lægemidler kan påvirke autonom neurotransmissions: (1) syntese, (2) lagring og (3) frigørelse af neurotransmitteren, (4) aktivering af receptorer og (5) ophør af neurotransmitterens virkning.
3. Hæmning af nedbrydning af noradrenalin, fx via MAO-A, meklobemid, frigørelse af noradrenalin, fx guanethidin, antagonist på hhv. α - eller β -adrenoceptorer, fx doxazosin eller metoprolol.
4. Hæmning af nedbrydning af acetylkolin via acetylkolinesterase, fx neostigmin, hæmning af frisætning, fx botulinumtoksin eller antagonist på hhv. muskarin- eller nikotinreceptorer, fx atropin eller kurare.
5. Dixogin hæmmer Na-K-ATPase og bevirker øget kalciuminflux i autonome nerver, hvilket vil føre til hhv. øget frigørelse af acetylkolin fra kolinerge og noradrenalin fra noradrenerge nerver.
6. Nitrogenoxid er en vigtig neurotransmitter i parasympatiske nerver til blære og genitalia. Hæmning af fosfodiesterase type 5 bevirker øget blodgennemstrømning i genitalia, hvorfor det kan anvendes til behandling af erektil dysfunktion. Virkningen på blæren bevirker afslapning, hvorfor det anvendes ved prostatahypertrofi.

Kap. 8

1. Virkningen af noradrenalin og adrenalin på hjertet er via β_1 -adrenoceptorer og giver positiv kronotropi, batmotropi og inotropi, og på blodkarrene fremkalder adrenalin vasodilatation via β_2 -adrenoceptorer og

i høje koncentrationer vasokonstriktion via α_1 -adrenoceptorer ligesom noradrenalin. I luftveje fremkalder adrenalin bronkodilatation via β_2 -adrenoceptorer, mens noradrenalin ikke har nogen virkning.

2. Adrenalin anvendes ved hjertestop, allergiske reaktioner, herunder specielt anafylaktisk shock, og sammen med lokalanalgetika.
3. α_1 -Adrenoceptor-agonister, fx oxymetazolin, til detumescens af hævede slimhinder.
4. En generel β -adrenoceptor-antagonist, fx propranolol, vil ud over blokade af β_1 -adrenoceptorer også blokere β_2 -adrenoceptorer i øjnene (mindsker produktion af kammervæske), luftvejene (bronkokonstriktion), blodkarrene (vasokonstriktion), hæmme frisætning af glukose fra leveren og mindske evt. rysten af skeletmuskulatur.
5. Atenolol er hydrofil, mens metoprolol er mere lipofil og derfor kan give koncentrationsbesvær, træthed og depression.
6. Isoprenalin eller dobutamin.

Kap. 9

1. I D_1 -familien bestående af D_1 og D_5 samt D_2 -familien bestående af D_2 , D_3 og D_4 .
2. D_1/D_2 -familieopdelingen sker ud fra de G-protein-koblede signalveje, hvor D_1 øger cAMP-niveauet, mens D_2 mindsker cAMP-niveauet.
3. De præsynaptiske receptorer er alle autoreceptorer af D_2 - og D_4 -familien med en meget høj affinitet for dopamin, dvs. de reagerer på meget små mængder dopamin i forhold til de postsynaptiske receptorer, som både kan være af D_1 - D_5 - og D_2 - D_3 - D_4 -gruppen og kræver ca. 10 gange så stort dopaminrespons.
4. Dette viser mængden af aktionspotentiale, som typisk ligger på et lavt (basalt/tonisk) niveau, men så stiger kraftigt – midlertidigt højt fasisk niveau – ved nye, opmærksomhedskrævende stimuli.

Kap. 11

1. 25 mg hydroxyzin metaboliseres til 10 mg cetirizin *overnight*, så svaret er ca. 20 % (under forudsætning af, at hydroxyzinsedationen er væk næste dag).
2. Kun på symptomer fra næse og hud, ikke fra lunger eller kredsløb.
3. Nej.
4. Ja. Alle penetrerer, men visse transporteres ud igen via p-GP-systemet.
5. Nej. De virker udelukkende ved kløe medieret via H_1 -receptoren, dvs. ved urticaria og allergisk rhinokonjunktivitis

Kap. 12

1. Høj specificitet for målstruktur og lav toksicitet.
2. Immunreaktioner, specielt type 1-reaktioner (hoste, nældefeber, anafylaktisk shock), kan være et stort problem.
3. Der er udviklet selektive antagonist, fx ambrisentan, mod endotelin ET_A -receptorer og generelle ET_A - og ET_B -antagonister, fx bosentan og macitentan.
4. Vasopressin kan binde sig til V_1 -receptorer og bevirke vasokonstriktion og til V_2 -receptorer i nyrenes samlerør og bevirke, at aquaporin 2 udtrykkes luminalt i epitelet og bevirker øget reabsorption af vand. Oxytocin kan bindes til oxytocinreceptorer i brystvæv og gravid uterus, hvor det bevirker kontraktion. Endvidere kan oxytocin binde sig til V_1 -receptorer.
5. Penicilliner, polymyxin E, cathelicidiner.
6. Hæmning af ACE fører til ophobning af bradykinin, som vil stimulere de sensoriske nerver og føre til frigivelse af neurokininer. Disse bevirker bronkokonstriktion.
7. Lægemidlet sacubitril hæmmer neutral endopeptidase og vil øge mængden af ANP og BNP. Rekombinant BNP vil efterligne virkningen af BNP. Hæmmere af fosfodiesterase-5, fx sildenafil, vil øge virkningen af ANP og BNP ved binding af disse til de natriuretiske peptidreceptorer NPR-A og NPR-B, idet disse er koblet til dannelse af cGMP.

Kap. 13

1. Biologiske lægemidler er først og fremmest karakteriseret ved deres fremstillingsproces, som bl.a. påvirker aminosyresekvens, molekylestruktur og glykosylering. Biologiske lægemidler er oftest peptider eller komplekse proteiner.
2. Graden af humanisering har størst betydning for de monoclonale antistoffers immunogenicitet og dermed risikoen for, at patienten udvikler alvorlige allergiske reaktioner.
3. Nej, alle biologiske lægemidler uanset indikation skal godkendes af det fælles europæiske lægemiddelagentur, EMA.
4. Idet kravene til godkendelse af et *biosimilar* er, at de to molekyler er fuldt ud sammenlignelige mht. bl.a. aminosyresekvens, molekylestruktur og glykosylering, kan et *biosimilar* lægemiddel beskrives som en ny version af et allerede godkendt biologisk lægemiddel.

Kap. 14

1. Aminosyrerne γ -aminosmørsyre (GABA), glutamat (også kaldet glutaminsyre) og glycin.
2. $GABA_A$, $GABA_B$ AMPA og NMDA (glutamat)-receptorer.

3. De er positive allosteriske modulatorer, der primært virker ved at øge GABA's effekt på receptoren uden selv at have direkte agonisteffekt i de klinisk anvendte doser.
4. Anxiolytika, hypnotika, antiepileptika og antispastika.
5. Un-kompetitive antagonist kræver receptor-aktivering, før de binder sig til et allosterisk sted på receptoren, fx memantin. Hjerneområder, hvor der er excitotoksicitet, må antages at have forøget glutamatniveau og højt niveau af NMDA-receptor-aktivering. Koncentrationen for en effektiv inhibering med en kompetitiv antagonist skal være så høj, at alle NMDA-receptorer i hjerneområder, der ikke er afficeret, vil være totalt blokerede, og dermed ikke have risiko for bivirkninger.

Kap. 15

1. Visse typer af NSAID kan af specialister gives til at hæmme veaktivitet. Aspirin, som øger blødningstendensen, er ikke indiceret; PGF vil fremme veaktivitet og er kontraindiceret.
2. b.
3. a: falsk, b: falsk, c: falsk, d: sandt, e: sandt.
4. a.
5. d.
6. e. For receptorer er plasmamembranassocierede 7 TM-G-proteinkoblede receptorer.
7. a: sandt, b: falsk (denne proces er COX-1-medieret), c: falsk (denne proces hæmmes), d: falsk (her anvendes PGF_α-analoger eller PGE₂-receptor-agonister), e: sandt, f: falsk.

Kap. 16

1. Induktionsbehandling med et monoklonalt eller et polyklonalt antistof, som gives på transplantationstidspunktet, samt vedligeholdelsesbehandling bestående af en calcineurinhæmmer + en antimetabolit + prednisolon.
2. Risiko for udvikling af malign sygdom ved langvarig immundæmpning. Der er øget risiko for infektion ved både kortvarig og langvarig immundæmpning.
3. *Basiliximab* er et kimært, muse-humant monoklonalt CD25-antistof. Det er et selektivt immundæmpende medikament, som kobles til IL-2-receptorens α -kæde. Basiliximab hæmmer derved IL-2's receptorbinding og blokerer for klonal ekspansion af aktiverede T-lymfocytter i det cellemedierede immunforsvar.
Anti-thymocytglobulin (ATG) er et xenogent, polyklonalt antistof, som binder sig primært til T-celler. ATG har affinitet til mange forskellige T-celle-overfladereceptorer inklusive CD3. ATG nedregulerer disse og hæmmer dermed T-celle-aktivering. Cirkulerende T-lymfocytter depleteres af ATG via komplementafhængig lysering og T-celle-apoptose.
4. Begge præparater er calcineurinhæmmere. De har samme virkningsmekanisme. De hæmmer begge enzymet calcineurinfosfatase (CaN) i cytoplasmaet, hvorved aktiverede T-celler (CD4⁺) cytokinproduktion af bl.a. IL-2 nedsættes. Ciclosporin skal dog bindes til det intracellulære protein cyclophilin A, mens tacrolimus skal bindes til proteinet FKBP12, før medikamenterne hver især kan

hæmme CaN. Begge præparater er substrater for P-glykoprotein i enterocytter og for CYP3A4 i tyndtarm og lever. Begge præparater har akut og kronisk nefrotoksisk bivirkning. Det er nødvendigt med blodkoncentrationsmålinger for begge medikamenter. De kemiske strukturer for de to præparater er forskellige. Der er forskelligt bivirkningsmønster for de to præparater, da det bl.a. kun er ciclosporin, som medfører hirsutisme og øget tandkødsvækst.

5. Den akutte nefrotoksiske bivirkning og den kroniske nefrotoksiske bivirkning kan have betydning for funktionen af den transplanterede nyre. Akut nefrotoksicitet opstår, når blodkoncentrationen af CNI er uforholdsmæssig høj. Det kan medføre vasokonstriktion af karrene i vas afferens i glomeruli og akut nyrefunktionsnedsættelse. Det er en reversibel tilstand, som oftest bedres, når dosis nedsættes. Den kroniske nefrotoksicitet forårsaget af CNI er en irreversibel tilstand, som udvikles over måneder til år, og som opstår pga. CNI's evne til at danne interstitiel sribet fibrose i nyrevæv med gradvist nyrefunktionstab til følge. Den kroniske nefrotoksicitet kan forringe langtidsoverlevelsen af en transplanteret nyre.
6. Erytromycin har interaktion med calcineurinhæmmeren, da erytromycin hæmmer CYP3A4 og derved nedsætter metabolismen af calcineurinhæmmeren i blodet. Den højere koncentration af calcineurinhæmmeren kan give øget risiko for akut nefrotoksisk bivirkning.
7. *Azathioprin (AZA)* er en antimetabolit, som kan anvendes i standard vedligeholdelsesbehandling, men er ofte ikke længere førstevalg. Azathioprin er et *prodrug*, som frigør den aktive metabolit 6-merkaptopurin (6-MP). AZA's aktive metabolitter hæmmer syntese af puriner, som er en bestanddel af nukleotider, der er byggestenen i DNA og RNA. Purinsyntesehæmning rammer især replikerende T- og B-celler. Dosisafhængig reversibel suppression af knoglemarvsfunktionen, oftest i form af leukopeni, men undertiden også i form af anæmi og trombocytopeni, er den mest almindelige bivirkning til azathioprin og kan nødvendiggøre dosisreduktion eller pause med præparatet.
Mykofenolat er en antimetabolit, som har erstattet azathioprin som standard vedligeholdelsesbehandling ved nyre-, hjerte- og levertransplantation. Det virksomme stof er mykofenolsyre, som selektivt og reversibelt hæmmer enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), som indgår i *de novo*-pathway af purinsyntesen. Det er guanosinnukleotid-syntesevejen, som blokeres. Hermed hæmmes DNA- og RNA-syntese i T- og B-lymfocytter, som kun har denne syntesevej, mens andre celler også har en alternativ syntesevej (*salvage pathway*) for puriner. Den mangelfulde DNA-syntese i T- og B-celler i aktiv cellecyklus virker hæmmende på lymfocytters evne til celledeling. De hyppigste bivirkninger er af gastrointestinal karakter med diarré, abdominalsmerter, oppustethed, kvalme, og madlede. Knoglemarvspåvirkning er også en relativ hyppig bivirkning, specielt ses leukopeni.
8. Der er øget risiko for nefrotoksisk bivirkning, når aminoglykosid gives sammen med en calcineurinhæmmer. Det kan medføre nedsættelse af nyrefunktionen. Dette gælder især, hvis nyrefunktionen er nedsat i forvejen. Så vidt muligt skal der anvendes et andet antibiotikum end aminoglykosid.
9. Calcineurinhæmmeren (CNI) kan medføre kronisk nefrotoksicitet. Den kroniske nefrotoksicitet forårsaget af CNI er en irreversibel tilstand, som udvikles over måneder til år, og som opstår pga. CNI's evne til at danne interstitiel sribet fibrose i nyrevæv med gradvist nyrefunktionstab til følge. Hos en hjertetransplanteret patient kan man vælge at erstatte CNI med et andet immundæmpende præparat; det kan være en mTOR-hæmmer. Man kan også vælge at reducere CNI-dosis væsentligt og tillægge en mTOR-hæmmer.
10. Den variable absorption af calcineurinhæmmeren gør det vanskeligt at dosere medicinen. Endvidere er det terapeutiske interval for CNI i blodet hos transplanterede patienter snævert. Derfor er det nødvendigt regelmæssigt at anvende blodkoncentrationsmålinger.

Calcineurinhæmmeren kan måles i blodet 12 timer efter aftendosis, og før morgendosis indtages. Herved monitoreres efter dalværdi (C_{\min}). Der er en stærk sammenhæng mellem AUC (*area under the concentration curve*) og dalværdimålinger i helblod ved *steady state*. Dalværdien er et godt estimat af den systemiske eksponering. C_{\max} af ciclosporin, som opnås ca. 2 timer efter oralt indtag, har vist sig at korrelere bedre til AUC end C_{\min} , hvorfor man nogle steder monitorerer ciclosporinterapi efter en C_2 -værdi (blodkoncentration af ciclosporin 2 timer efter indtagelse). Der tilstræbes høje blodkoncentrationer af CNI i de første uger til måneder efter organtransplantation, hvor risikoen for akut afstødning er størst. Efterhånden nedsættes dosis gradvist.

Kap. 17

1. Med 1 ml/kg hypertont natrium-klorid (koncentrationen 1 mmol/ml), kan gentages maksimalt 3 gange.
2. Med 10 ml kalcium-klorid (0,5 mmol/ml).
3. Infusionshastigheden må ikke overskride 0,3-0,5 mmol/kg/time og maksimalt 20 mmol/time.
4. Surviving Sepsis Guidelines anbefaler 30 ml/kg.
5. Fordi de efter indgift bliver svært hypotone, da glukosen metaboliseres.

Kap. 18

1. Syrepumpehæmmer + amoxicillin + clarithromycin i 7 dage.
2. Syrepumpehæmmer.
3. Sulfasalazin.
4. Budesonid.
5. Der er ikke lavet sammenlignende undersøgelser, der kan belyse dette.
6. Andengenerations direkte aktive antivirale lægemidler og NSA-hæmmere.
7. Laksantia kan inddeles i blødgørende, volumenforøgende, osmotisk og reflektorisk virkende midler.
8. Funktionel dyspepsi betegner en tilstand med dyspepsi uden endoskopiske forandringer i ventrikel eller duodenum.

Kap. 19

1. Energiforbruget er 30-30 kcal/kg/døgn.
2. Stressmetabolisme.
3. For at kroppen kan udnytte tilførsel af protein i form af aminosyrer, skal det samlede energibehov være dækket.
4. Ved måling af plasmakoncentration af triglycerid.
5. Man skal være opmærksom på, at blandinger af parenteral ernæring er hyperosmolære.
6. *Refeeding syndrome*, der kan medføre svære forskydninger i elektrolytter.

Kap. 20

1. En lipidudredning omfatter måling af p-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol og p-triglycerid.
2. LDL-kolesterol indgår i den aterosklerotiske proces og er det primære behandlingsmål.
3. Statiner hæmmer syntesen af kolesterol ved at hæmme enzymet HMG-CoA-reduktase.
4. Den væsentligste bivirkning er muskelpåvirkning og i yderste konsekvens rhabdomyolyse.
5. Fibrater aktiverer lipoproteinlipasen og reducerer VLDL og p-triglycerid.

Kap. 21

1. a) Tiazider, der primært hæmmer NCC i de distale snoede tubuli; b) *loop*-diuretika, der primært hæmmer NKCC i det ascenderende ben af Henles slynge; c) kaliumbesparende diuretika, der primært hæmmer eNaC eller virker som aldosteronantagonister i distale tubuli; d) kulsyreanhydrasehæmmere, der primært påvirker natriumbikarbonatreeksorptionen i proksimale tubuli; e) osmotiske diuretika, der modvirker natriumreeksorptionen gennem hele nefronet.
2. *Loop*-diuretika og tiazider medfører typisk hypokloræmisk metabolisk alkalose, hypokaliæmi og undertiden hyponatriæmi.
3. Kaliumbesparende diuretika kan medføre hyperkaliæmisk metabolisk acidose.
4. Ved inkomenseret hjertesvigt er det maksimale respons (fraktionelle natriumekskretion) til et *loop*-diuretikum typisk nedsat, og der kræves højere doser for at øge natriumudskillelsen. Ved kronisk nyresvigt kræves også højere doser, mens det maksimale respons er bevaret.
5. NSAID kan modvirke den natriuretiske effekt af diuretika, og kombinationen øger risikoen for akut nyresvigt. Diuretika forstærker den antihypertensive effekt af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. Kaliumbesparende diuretika kan medføre hyperkaliæmi ved samtidig behandling med ACE-hæmmere og angiotensin II-receptor-antagonister.

Kap. 22

1. Systolisk blodtryk virker livet igennem. Diastolisk er en risikofaktor ca. til 50-60-årsalderen. Herefter vil faldende diastolisk tryk være associeret til stigende risiko.
2. De store folkesygdomme myokardieinfarkt, apopleksi og hjertesvigt. Desuden atrieflimren, aortasygdomme, hjerteklapsygdom. Totalt stiger også risikoen for tidlig død.
3. Især fald i apopleksirisiko, men også i de øvrige nævnte sygdomme. Hos ældre falder især risikoen for hjertesvigt drastisk.
4. ACE-hæmmere, AIIA, kalciumkanalblokkere, tiazider.
5. Ved hjertesvigt, atrieflimren og iskæmisk hjertesygdom.

6. β -blokkere. Desuden reninhæmmere, ACE-hæmmere og AIIA.
7. Ved resistent hypertension, men især ved hjerte- og nyresvigt.
8. Sjældne. Hyppige, hvis patienten oplyses om mulige bivirkninger. Når der er reelle stofbetingede bivirkninger, er det forværring af astma, træthed (fedtopløselige β -blokkere), kølige hænder og fødder (ikke-vasodilaterende β -blokkere). Sjældent optræder erektil dysfunktion, størst for ikke-selektive β -adrenoceptorantagonister.
9. Dosisreduktion. Skift til anden stofgruppe. Skift til tredjegerationsdihydropyridin. Evt. tillæg af AIIA, som dilaterer venolerne. IKKE med furosemid – ødemerne skyldes øget kapillærtryk pga. manglende venodilatation. Problemet kan ikke løses med diuretika.

Kap. 23

1. Falsk. Halveringstiden af nitroglycerin er 4 min. Virkningen efter en enkelt dosis (fx spray i mundhulen) er hurtigt indsættende og aftager inden for 15-30 min.
2. a.
3. Falsk. Dihydropyridinerne er karselektive og har negligeabel klinisk virkning på hjertets impulsoverledningssystem. Non-dihydropyridinkalciumkanalblokkere anvendes til behandling af supraventrikulære arytmier.
4. a, b, c: Kalciumkanalblokkere metaboliseres alle via CYP3A4. Kendskab til interaktion med andre stoffer, som metaboliseres via samme mekanisme, er vigtig.
5. c. Ved uhensigtsmæssig anvendelse af organiske nitrater som fx isosorbiddinitrat kan effekten af præparatet aftage og den kliniske virkning ophøre.

Kap. 24

1. Behandlingen vil ikke have effekt på pulmonalarterieblodtryk, men vil derimod sænke systemblodtryk, som ofte i forvejen er lavt ved pulmonal arteriel hypertension pga. lavt minutvolumen sekundært til svigtende højre ventrikel. Der er derfor risiko for, at der udvikles cirkulatorisk kollaps.
2. NO-donorer: nitroglycerin og nicorandil.
3. Sygdomme i venstre hjertehalvdel, der medfører passiv trykforhøjelse i lungevenerne. Eksempelvis systolisk eller diastolisk hjertesvigt eller hjerteklapsygdomme.
4. Bosentan.
5. Om behandlingsmålene er opfyldte: WHO-funktionsklasse I-II, 6 minutters-gangdistance > 400 m og normale pumpefunktionsparametre for højre ventrikel (normalt minutvolumen og tryk i højre atrium).

Kap. 25

1. Symptomgivende bradykardi behandles i dag med *pacemaker*-implantation. Farmakologisk behandling, fx med atropin eller isoprenalin, anvendes udelukkende akut, indtil *pacemaker*-behandling er iværksat, eller en forbigående årsag til bradyarytmien er behandlet.
2. Når man ser bort fra ventrikelflimren, der er vanskelig at klassificere, er *reentry* årsagen til hovedparten af klinisk betydende arytmier.
3. Behandling af hjertearytmi bør kun finde sted, såfremt der kan dokumenteres symptomlindrende effekt eller prognoseforbedrende effekt. Det er som hovedregel uacceptabelt, hvis en symptomlindrende behandling forværrer prognosen.
4. Virker relativt selektivt på Na⁺-kanalerne, men aktionspotentialvarigheden er uændret. Hæmmer konduktionshastighed og automaticitet.
5. Stofferne er virksomme i frekvensregulering af atrieflimren og atrieflagren og i forebyggelse af supraventrikulære *reentry*-takykardier. De er endvidere virksomme i behandlingen af iskæmiassocieret ventrikulær takyarytmi og kongenit langt QT-syndrom.
6. Dosisafhængig proarytmi i form af *torsades de pointes*. Da eliminationen er udelukkende renal, og halveringstiden er 10-15 timer, forlænges denne ved nyreinsufficiens, og dermed øges risikoen for overdosering.
7. Øget solfølsomhed, der kræver kraftig solbeskyttelse. Leverpåvirkning. Thyroideabivirkninger. Neuropati og gastrointestinale forstyrrelser ses også. Den alvorligste bivirkning er udvikling af lungefibroselignende allergisk alveolitis. Corneaaflejring ses hos næsten alle patienter; de påvirker ikke synet.
8. Digoxin har et snævert terapeutisk indeks, men toksiske manifestationer kan allerede optræde ved plasmakoncentrationer i det terapeutiske vindue.

Kap. 26

1. Antitrombotika kan inddeles i (1) trombocythæmmere, der hæmmer aktiveringen og/eller aggregationen af trombocytter, (2) antikoagulantia, der blokerer koagulationskaskaden og derved hæmmer fibrindannelsen via direkte eller indirekte hæmning af én eller flere koagulationsfaktorer, og (3) fibrinolytika, der øger nedbrydningen af fibrin ved at fremme omdannelsen af plasminogen til plasmin.
2. Kliniske manifestationer: akut koronart syndrom, iskæmisk apopleksi og perifer (ekstremitets) iskæmi. Arterielle tromber skyldes aterosklerotisk plaqueruptur med trombosdannelse. Ruptur fører til eksponering af subendoteliale strukturer, der stimulerer til trombedannelse via et trombocytrespons med adhæsion, aktivering og aggregation af trombocytter. Hæmning af trombocytternes funktion nedsætter derfor risikoen for dannelse af sådanne tromber.
3. Ticagrelor er en trombocythæmmer og tilhører gruppen af ADP-receptorantagonister. Ved at hæmme trombocytternes ADP-receptor hæmmes den ADP-medierede trombocytaktivering. Herudover nedsættes mængden af præsenterede glykoprotein IIb/IIIa-receptorer på trombocyttoverfladen, og derved reduceres trombocyttaggregationen. De vigtigste bivirkninger til ticagrelor er blødning og dyspnø. Ticagrelors primære indikation er efterbehandling efter akut koronart syndrom, hvor det anvendes i kombination med acetylsalicylsyre.

4. Lavmolekylært heparin (LMH): indirekte hæmmer af faktor Xa. Bindes til antitrombin og katalyserer antitrombins hæmning af faktor Xa. Herved blokeres koagulationskaskaden, og fibrindannelsen reduceres.
Dabigatran: direkte trombinhæmmer. Bindes direkte til trombin (faktor IIa) og hæmmer herved den trombinmedierede omdannelse af fibrinogen til fibrin.
Warfarin: indirekte hæmmer af de vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer. Vitamin K-antagonister inkl. warfarin hæmmer enzymet K-vitamin epoxidreduktase, som er ansvarlig for omdannelsen af inaktivt vitamin K til aktivt vitamin K, der fungerer som cofaktor i aktiveringen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X. Ved at hæmme dannelsen af koagulationsfaktorerne hæmmes/blokeres koagulationskaskaden og derved fibrindannelsen.
5. Behandlingen afhænger af, hvilken form for trombe der var årsag til patientens apopleksi. Såfremt tromben var på aterosklerotisk basis, er den korrekte behandling trombocyt hæmmende behandling, fx med clopidogrel. Såfremt tromben skyldtes en emboli fra venstre atrium hos en patient med atrieflimren, er den korrekte behandling antikoagulerende behandling, fx med et DOAC-præparat.
6. Behandlingen monitoreres ved at måle INR, som er et udtryk for graden af antikoagulation. Ved de fleste indikationer skal INR ligge mellem 2 og 3. Dvs. at warfarin har et meget snævert terapeutisk interval. Overdosering (dvs. høj INR) kan medføre blødninger, og underdosering (dvs. lav INR) kan forårsage tromboembolisme. Behovet for konstant monitorering skyldes, at warfarins farmakokinetik og derved -dynamik er meget følsom over for ændringer af både indre og ydre faktorer.
7. Medfødt svær hæmofili behandles som udgangspunkt med substitution af den manglende koagulationsfaktor (hæmofili A: FVIII, hæmofili B: FIX). Behandling gives intravenøst og typisk flere gange ugentligt grundet koagulationsfaktorernes relativt korte halveringstid. Konsekvenserne af manglende behandling er gentagne led- og muskelblødninger, invaliditet og forkortet levetid.
8. Behandlingen af von Willebrands sygdom afhænger af sværhedsgraden. Patienter med type 1 og visse patienter med type 2 kan behandles med næsespray desmopressin, der øger frigivelsen af FVIII fra endogene lagre. Andre patienter med type 2 og patienter med type 3 behandles med substitution af von Willebrands faktor. Dette gives intravenøst.
9. Inhibitordannelse er en frygtet komplikation især ved opstart af behandling af ikke tidligere behandlede hæmofili patienter. Inhibitordannelse skyldes udvikling af neutraliserende antistoffer mod enten FVIII eller FIX. Hvis dette sker, kan FVIII- eller FIX-substitutionsterapi ikke anvendes. Patienterne må i stedet behandles med *bypassing*-terapi (enten aktiveret FVII eller APCC) eller for hæmofili A-patienters vedkommende med non-substitutionsterapi (emicizumab).
10. Hvis revertering af VKA-terapi kan planlægges (fx forud for kirurgi), kan dette opnås ved at seponere VKA-behandlingen. Hvis VKA-behandling skal reverteres hurtigere, fx i tilfælde af dysreguleret INR, kan dette opnås ved indgift af vitamin K1. Effekten indsætter dog med latenstid, da der skal syntetiseres nye koagulationsfaktorer, før reverteringen indtræder. Ved behov for akut revertering, fx i tilfælde af pågående, ukontrollabel blødning, kan behandling med PCC overvejes.

Kap. 28.

1. De to hyppigst anvendte inhalationssystemer er hhv. inhalationsspray (*metered-dose inhaler (MDI)*) og pulverinhalator (*dry powder inhaler (DPI)*). Ved MDI genereres aerosolen oftest af en trykbeholder. Der kan ved anvendelse af MDI være store individuelle forskelle i deponering af lægemiddel, da systemet stiller store krav til korrekt anvendelse og koordination. Dette kan imødegås ved brug af en spacer, hvor lægemidlet doseres i en beholder, hvorfra patienten så kan inhalere det.
Anvendelse af DPI er mindre krævende mht. koordination, da medicinen først doseres, når der inhaleres. Systemet kræver dog et vist inspiratorisk flow for at fungere optimalt. Både MDI og DPI kan være inhalationsaktiverede (*breath actuated*), hvilket mindsker krav til koordinationsevne og øger sikkerhed for levering af korrekt dosis.
2. Glukokortikoiderne udøver deres virkning via binding til glukokortikoidreceptoren (GR), som tilhører familien af intracellulære receptorer. GR findes overvejende i en inaktiv form i cellens cytoplasma, men efter binding af glukokortikoid translokeres den aktiverede receptor til cellekernen. Her bindes den til specifikke DNA-sekvenser på glukokortikoidfølsomme gener. Denne binding medfører op- eller nedregulering (transaktivering eller transrepression) af gentranskriptionen og dermed ændringer i mængden af det pågældende genprodukt. En anden og måske lige så vigtig mekanisme, hvormed glukokortikoider udøver deres antiinflammatoriske virkning, er gennem direkte interaktion mellem den aktiverede GR og en række forskellige cytokininducerede transkriptionsfaktorer. Resultatet er bl.a. en øget syntese af lipokortin-1, som hæmmer frigørelsen af arakidonsyre fra cellemembranen, hvorved dannelse af proinflammatoriske prostaglandiner og leukotriener nedsættes. Effekten forstærkes af en nedsat syntese af proinflammatoriske cytokiner (bl.a. IL-2 til -6 og TNF α) samt af den inducerbare cyklooxygenase (COX-2). Hertil kommer en øget syntese af antiinflammatoriske cytokiner (fx IL-10 og IL-12).
3. Inhalationssteroiderne kan principielt set udløse de samme bivirkninger, som ses ved systemisk steroidbehandling. Imidlertid medfører dosis, administrationsvejen samt lægemidternes kinetik et bedre forhold mellem ønskede og uønskede virkninger. Hyppigste bivirkning er hæshed (hos op til 30 %) samt oral candidiasis (hos 5-10 %). Særligt risikoen for oral candidiasis kan reduceres betydeligt ved at skylle munden efter hver inhalation. Klinisk betydende binyrebarksuppression ses ikke ved doser svarende til mindre end 1.600 μg budesonid pr. døgn hos voksne og 400 μg pr. døgn hos børn. Atrofisk hud og tendens til blå mærker ses sjældent ved døgndoser under 800 μg budesonid eller tilsvarende, men incidensen stiger med alder og behandlingsvarighed. Inhalationssteroiders effekt på knoglemetabolismen er minimal. Hos børn synes længerevarende behandling (5-9 år) med inhalationssteroider ikke at påvirke den forventede sluthøjde.
4. Forskellene mellem *korttidsvirkende β_2 -agonister (SABA)* og *langtidsvirkende β_2 -agonister (LABA)* skyldes forskellene i, hvor hurtigt den bronkodilaterende virkning indsætter, og hvor lang tid den varer. Ved inhalation af SABA, såsom terbutalin og salbutamol, indsætter klinisk virkning efter 5 min. og er maksimal efter ca. 30 min. Virkningsvarigheden er 4-6 timer. Der er ingen forskel på de enkelte stoffers maksimale bronkodilaterende virkning; de adskiller sig alene ved deres indbyrdes potens. Den bronkodilaterende virkning af LABA indsætter efter 5 min. for formoterols vedkommende og efter ca. 30 min. for salmeterols vedkommende. Effekten er maksimal efter 2-3 timer og varer ca. 12 timer, således at lægemidlerne kun skal administreres to gange i døgnet. Også her er der tale om lægemidler med samme maksimale bronkodilaterende virkning, men med forskellig potens. De langtidsvirkende β_2 -agonister anvendes profylaktisk – dog kan formoterol pga. den hurtigt indsættende virkning også anvendes ved akutte anfald. Virkningen af indacaterol, olodaterol og vilanterol indtræder inden for 5 min. Virkningsvarighed er 24 timer.

5. De selektive β_2 -agonister har langt færre bivirkninger end fx adrenalin og isoprenalin, og bivirkningerne er mindst efter inhalation. Bivirkningerne skyldes stimulation af β_2 -adrenoceptorer på bl.a. kar og tværstribet muskulatur og omfatter reflektorisk takykardi som følge af vasodilatation samt tremor. Tremor vil dog typisk aftage i løbet af et par uger pga. nedregulering af antal receptorer i muskulaturen. Stofferne kan også medføre hypokaliæmi samt ved diabetes mellitus hyperglykæmi. Endvidere kan der ved større doser (og i særdeleshed efter systemisk administration) ses en vis direkte virkning på de kardielle β_1 -adrenoceptorer med ekstrasystoler og yderligere takykardi til følge.
6. Antikolinerge lægemidler anvendes overvejende til KOL. Kombinationen af ipratropium (*korttidsvirkende antikolinergikum (SAMA)*) og en korttidsvirkende β_2 -agonist er mere effektiv end enkeltstofferne ved behandling af akut, svær eksacerbation i både astma og KOL. Tiotropium (*langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA)*) er primært indiceret til KOL.
7. Teofyllins omsætning øges bl.a. af rifampicin, carbamazepin, fenytoin og tobaksrøg. Cimetidin, erytromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, fluvoxamin, aciclovir og verapamil er eksempler på lægemidler, der kan hæmme CYP1A2 og dermed elimination af teofyllin.
Teofyllin har mange og ofte alvorlige bivirkninger. Gastrointestinale gener i form af mavesmerter forekommer ved terapeutiske koncentrationer og kan af og til bedres ved samtidigt fødeindtag. Koncentrationer lige over terapeutisk niveau medfører ofte tiltagende gastrointestinale gener i form af kvalme og opkastninger. Hertil kommer indre uro, palpitationer og takykardi. Med stigende plasmakoncentration ses svimmelhed, hovedpine, konfusion og kramper samt hypotension og potentielt letale arytmier.
8. Montelukast er en selektiv kompetitiv antagonist rettet mod cysteinyl-leukotrien-receptor type 1 (Cys-LT1-receptoren). Herved hæmmes den via receptoren medierede bronkokonstriktion og eosinofile kemotaksi.
9. Trin 1 – LABA eller LAMA ved få symptomer og ingen eksacerbation/indlæggelse.
Trin 2 – LABA og LAMA ved mange symptomer og/eller mindst 1 årlig eksacerbation/indlæggelse.
Trin 3 – LABA og LAMA og inhalationssteroid ved mange symptomer og/eller gentagne eksacerbationer/indlæggelser på trods af behandling med LABA og LAMA.

Kap. 29

1. 2-3 måneder.
2. Kvalme, søvnløshed og abnorme drømme.
3. a) 1,6 relativ risikoratio, b) 1,6, c) 2,2.
4. Nikotinplaster, tyggegummi, sugetabletter, inhalator, næsespray, mundspray.
5. (a) metaboliseres i leveren, (b) udskilles uomdannet via nyrerne, (c) metaboliseres i leveren.

Kap. 30

1. Frit-T₃.
2. TRH (thyrotropinstimulerende hormon) og TSH (thyrotropin).
3. Hæmning af peroxidaseaktiviteten. Hæmning af koblingen af jodthyrosiner til MIT og DIT. For PTU's vedkommende hæmning af den perifere dejodering af T₄ til T₃.
4. Knoglemarvspåvirkning (specielt agranulocytose eller granulocytopeni), medikamentel hepatitis, hududslæt, feber og vaskulitis.
5. Ja. Der menes ikke at være krydsallergi mellem tiamazol og PTU.
6. Antityroid medicin i form af tiamazol eller PTU; radioaktiv jodbehandling; thyroidektomi.
7. Alle undtagen TSH.
8. Sekundær hypothyreose grundet nedsat dannelse af TRH og/eller nedsat dannelse af TSH; medfødt hypothyreose grundet thyroideaaplasi; tidligere thyroidektomi; tidligere behandling med radioaktivt jod; overbehandling med antityroid medicin; Hashimotos thyroiditis; behandling med amiodaron (Cordarone).

Kap. 31

1. Hypotalamiske peptider, vasopressinanaloger og væksthormon anvendes til diagnostik og behandling af hypothalamus- og hypofysesygdomme.
2. Dopaminagonister, langtidsvirkende somatostatinanaloger og væksthormonreceptorantagonister anvendes til medicinsk behandling af hyperprolaktinæmi og akromegali.
3. Syntetiske glukokortikoider anvendes til antiinflammatorisk og immunsupprimerende behandling.
4. Syntetiske glukokortikoider har væsentlige bivirkninger: vægtøgning, osteoporose, hudblødninger, mavesår, glukoseintolerans og ændret fedtfordeling.
5. Antiandrogener, adrenoceptorantagonister og 5- α -reduktasehæmmere anvendes ved prostatacancer og prostatahyperplasi.

Kap. 32

1. Tilskud vil være relevant i de fleste tilfælde. I visse tilfælde man undlade tilskud, fx hvis kosten har et højt indhold af kalk.
2. Blandt mulige årsager kan overvejes *compliance*-problemer og mangelfuld absorption, eksempelvis efter bariatrisk kirurgi. Desuden kan forskel i kropstørrelse have betydning.

3. Forskelle i bivirkningsprofil. Denosumab kan anvendes ved en lavere nyrefunktion.
4. Bisfosfonater kan gives som både tablet og intravenøs injektion, mens denosumab gives som subkutan injektion. Sidstnævnte kan modsat zoledronsyre gives hos den praktiserende læge. Denosumab og zoledronsyre kan gives efter hhv. 6 og 12 måneder, hvilket kan være en fordel i de situationer, hvor daglig eller ugentlig tabletbehandling er udfordrende.
5. Disse bivirkninger er reelt meget sjældent forekommende, og gevinsterne ved behandlinger overgår klart forekomsten af disse uønskede effekter.
6. Behandling med kønshormon hos kvinder har en mindre virkning på forekomsten af knoglebrud end de lægemidler, der er udviklet til behandling af osteoporose. De selektive østrogenmodulatorer kan anvendes til behandling af osteoporose og har en særlig plads hos en mindre gruppe personer, som ikke tåler øvrig tilgængelig behandling.
7. Lægemidlernes vigtigste funktion består i at nedsætte risikoen for knoglebrud. Det har dog også betydning, hvis lægemidlerne øger indholdet af knoglemineral.
8. Denne behandling kan gives som tabletter og har derfor en særlig relevans hos patienter, der afventer eller ikke kan gennemføre en operativ behandling af PHPT.
9. Som udgangspunkt er det absolut vigtigste, at patienten sikres adgang til væskeindtag, og dehydrering behandles. Først efter rehydrering tillægges yderligere terapi som eksempelvis calcitonin og siden antiresorptiv medicin.
10. Den nødvendige dosis kan svinge noget, hvilket kan være forvirrende og udfordre *compliance*. Hvis behandlingen medfører hypercalciuri, kan den forårsage nyresten og nefrocalcinose.

Kap. 33

1. Øget insulinfølsomhed medfører nedsat insulinbehov, absorption fra subcutis kan blive påvirket.
2. Ved hypoglykæmi frigives adrenalin som led i et modregulatorisk respons. Denne modregulation kan delvist blokeres af non-specifikke β -receptorblokerende lægemidler.
3. Insulin, DPP-IV-hæmmere og acarbose.
4. Rekombinant humant insulin.
5. Som hovedregel bør døgninsulindosis øges med 25 % for hver grad, temperaturen er over 37,5 °C, også hvor patienten ikke kan spise normalt.
6. Det skyldes inkomplet absorption af metformin. Der er ingen metabolisme af metformin, så førstestagesmetabolisme er ikke af betydning for biotilgængeligheden af metformin.

Kap. 34

1. Binyrebarkhormoner, insulin, antipsykotika, glitazoner, antidepressiva, sulfonylurinstoffer m.fl.
2. Ca. 90 % af patienterne har tilbagefald til udgangsvægt efter 5 år, fedmekirurgi.
3. Lipasehæmning, orlistat. Termogenese og appetithæmning, amfepranon. Appetithæmning, bupropion/naltrexon. Øget mæthed og nedsat tarmmotilitet, liraglutid.
4. Type 2-diabetes, hypertension og aterosklerose med myokardie- og hjerneinfarkter, galdesten, reflukssyndrom og respirationsproblemer, belastningsrelaterede gener fra led. Hos kvinder menstruationsforstyrrelser med hirsutisme (polycystisk ovariesyndrom) og muligvis øget risiko for endometrie-cancer

Kap. 35

1. Den stigende og høje østrogenkoncentration præovulatorisk er via en positiv feedback-effekt ansvarlig for den midtcykliske LH-top. LH udløser ovulationen. Pga. den identiske α -kæde i FSH, LH og hCG kan man også udløse ægløsning med rekombinant FSH eller hCG.
2. Præparaterne hæmmer gonadeaksen, således at menstruationscyklus og dermed den endogene produktion af østradiol hæmmes. På den måde hæmmes endometriose og fibromer indirekte, idet den stimulerende effekt fra det endogene østradiol bortfalder.
3. Man bruger systemisk østrogen. Samtidig gives gestagen til at hæmme den proliferative effekt på endometriet. Gestagenbehandlingen kan udelades, hvis kvinden ikke har en livmoder. For praktiske formål anvendes i Danmark systemisk østradiol som tablet, gel eller plaster. Gestagen anvendes som tablet eller intrauterin spiral.
4. Alle p-piller øger risiko for venøs tromboemboli. Andengenerations-p-piller øger risiko mindst (faktor 3), hvor tredje- og fjerdegenerations-p-piller øger risiko med en faktor 6. Den absolutte risikoøgning er dog lav, idet baggrundsrisikoen for en ung, rask kvinde uden trombofili eller familiær disposition er af størrelsesordenen 1 per 10.000 kvindeår.

Kap. 36

1. α -Adrenoceptorantagonister. De væsentligste bivirkninger er ortostatisk hypotension og retrograd ejakulation.
2. Med baggrund i de ret alvorlige kognitive bivirkninger, som ses ved disse stoffer. Hvis mirabegron ikke er kontraindiceret, bør dette foretrækkes.

3. Ved natlig polyuri kan den syntetiske analog til det antidiuretiske hormon desmopressin forsøges. Man skal være opmærksom på kønsforskelle i effekten, og kvinder bør derfor have en lavere dosering end mænd for at opnå samme effekt. Man kan ligeledes ved nykturi forsøge *loop*-diuretikum givet kl. 16-17.
4. PDE-5-hæmmerne hæmmer selektivt nedbrydningen af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP) i corpus cavernosum, og blodindstrømningen vil derved opretholdes.
5. Stofferne bindes til GnRH-receptorer i hypofysen, hvilket resulterer i en initial stigning i niveauet af LH og dermed i testosteronniveauet. Dette kan betyde en forværring af eksisterende symptomer (knoglesmerter/vandladningssymptomer) eller forekomst af nye symptomer. Disse symptomer svinder vanligvis ved fortsat behandling, idet hypofysens LHRH-receptorer nedreguleres, og LH-sekretionen ophører, hvorved kastrationen fremkommer.
6. Bivirkningerne er primært gynækomasti og ømhed af mammae. Profylaktisk strålebehandling kan reducere forekomsten af gynækomasti med 50 %.
7. BCG er førstevalg af behandling ved CIS og tumorer med høj malignitetsgrad (lavt differentierede). Ved patienter med multiple eller recidiverende ikke-invasive tumorer af lav malignitetsgrad (højt differentierede) anvendes kemoterapi (typisk Mitomycin C).
8. UVI samt lokale irritative gener pga. immunresponset.

Kap. 37

1. 2-stofsbehandling med ceftriaxon 500 mg i.m. samtidig med tablet azithromycin 2.000 mg som engangsdosis.
2. Grundet valaciclovirs højere biotilgængelighed.
3. Syfilis.
4. Tetracykliner.
5. Imiquimod og podofyllotoksin.

Kap. 38

1. 1 gram.
2. Imiquimod.
3. Metronidazol og azelainsyre.
4. Isotretinoin.
5. Lavdosisterapi 10-25 mg én gang om ugen.

Kap. 39

1. Smerter kan opdeles i akutte og kroniske samt nociceptive og neuropatiske.
2. Det faciliterer og hæmmer smertesignaler.
3. Hæmning af COX-1 og/eller COX-2, hvormed prostaglandinsyntesen nedsættes.
4. μ , κ og δ .
5. Stærke rene agonister (morfin, petidin, fentanyl), svage rene agonister (kodein), partielle agonister (buprenorfin), opioid effekt kombineret med monoaminerg effekt (tramadol, tapentadol).
6. Kvalme, opkast, obstipation, hudkløe, sedation, miosis, respirationspåvirkning.
7. Naloxon anvendes som antidot ved behandling af akut opioidoverdosering og har således effekt både perifert og centralt. Naloxegol og metylnaltrexon virker kun perifert og anvendes derfor kun til behandling af opioidinduceret obstipation.
8. Det er lægemidler med en anden primær indikation end smerte. De anvendes specielt til neuropatiske smerter og omfatter antidepressiva og antiepiletika.

Kap. 40

1. Nej, det kræver mindst 5 anfald, der opfylder de diagnostiske kriterier, før diagnosen migræne uden aura kan stilles.
2. Såfremt der ikke kan opnås anfaldskontrol med simple analgetika, er næste skridt behandling med triptaner.
3. Orale triptaner kan ved udtalt kvalme/opkastning også kombineres med kvalmestillende medicin eller forsøges med ikke-oral administrationsform (næsespray, suppositorium eller subkutan injektion).
4. Det er ikke en god idé. Patienter, der ikke har effekt af ét triptan, kan ofte have effekt af et andet. For at opnå den mest effektive behandling anbefales trinvis behandling, hvor man sædvanligvis behandler tre anfald på hvert trin, før man går videre til det næste.
5. Patienten har formentlig udviklet medicinoverforbrugshovedpine (MOH) betinget af et uhensigtsmæssigt overforbrug af anfaldsmedicin mod migræne.
6. Forebyggende migrænebehandling kan tilbydes patienter med hyppige anfald (> 2 anfald/måned), ved utilfredsstillende anfaldskontrol og ved påvirket livskvalitet med det formål at reducere anfaldsfrekvensen eller sværhedsgraden af anfald.

Kap. 41

1. Thiopenthal, propofol og ketamin.
2. Desfluran og sevofluran.
3. Bevidsthedstab, smertefrihed, muskelafslapning og hæmning af autonome reflekser.

4. Dets potens.
5. Fentanyl, alfentanil, sufentanil og remifentanil.

Kap. 42

1. Reversibel blokade af natriumkanaler i de axonale membraner. Herved hæmmes natriuminfluks, depolariseringen og aktionspotentialets udbredelse langs axonet.
2. I henhold til den intermediærkæde, som forbinder den tertiære amin med den aromatiske ring (oftest en benzenring) i lokalanalgetikumkædet. Denne kæde indeholder enten en ester- eller amidbinding, hvorfor lokalanalgetika sædvanligvis opdeles i estere og amider.
3. pKa-værdien, fedtopløseligheden og proteinbindingsgraden (anslagstid, potens og virkningsvarighed).
4. LA administreres direkte i eller meget tæt på effektororganet (CNS, nerver), hvorimod generelle anæstetika administreres via inhalation eller intravenøst.
5. Kramper (CNS-toksiske) og kredsløbskollaps i form af hjerterytmier (ventrikulære arytmier) og hjertestop (kardiotoksiske).

Kap. 43

1. Endotrakeal intubation og muskelafslappelse til kirurgiske indgreb.
2. Der findes to typer: den depolariserende agonist og den non-depolariserende antagonist.
3. De virker som kompetitive antagonister for acetylkolin ved den neuromuskulære endeplade, hvorved nerveimpulsudbredningen blokeres.
4. Hyperkaliæmi, hjerterytmeforstyrrelser (hjertestop) kan medføre/udløse malign hypertermi.
5. Rokuronium og cisatrakurium.
6. Ved at monitorere den neuromuskulære transmission med en nervestimulatur.
7. Nej, det er kun de non-depolariserende neuromuskulært blokerende lægemidler, der kan reverteres med fx neostigmin.

Kap. 44

1. Psykofarmaka ordineres primært over for tilstande, der menes hovedsagelig at bero på forstyrrelser i hjernens signalsystemer. Gennem ordination udøves enten en umiddelbar klinisk effekt (eksempelvis hypnotika), eller en klinisk effekt, der indfinder sig over tid som følge af adaptationer i hjernens neurobiologiske forhold (eksempelvis antidepressiva). Det skal dog bemærkes, at rationalet for anvendelsen af psykofarmaka i høj grad hviler på empirisk evidens uden forståelse af de egentlige sygdomsmekanismer.
2. Psykofarmaka anvendes over for alle hoveddiagnoserne beskrevet i de to dominerende klassifikationssystemer for psykiske lidelser (DSM5 og ICD10). Herudover anvendes psykofarmaka

ligeledes ved en række andre tilstande, eksempelvis smerter, akutte kramper, muskelspasmer og status epilepticus.

3. Psykofarmaka opdeles traditionelt efter deres hovedsygdomsmålgrupper: antipsykotika, antidepressiva, stemningsstabiliserende farmaka, anxiolytika, hypnotika, farmaka mod organiske psykoser (delirium og demenstilstande), farmaka mod misbrug og afhængighed, farmaka mod svære opmærksomhedsforstyrrelser (ADHD), farmaka mod demens/Alzheimers sygdom, farmaka mod Parkinsons sygdom. Denne inddeling afspejler ikke virkningsmekanismer, og der er et stort overlap mellem de kliniske indikationer og de anvendte stofgrupper.
4. Brugen af psykofarmaka stiller særlige krav til afklaring af etiske forhold, fordi disse lægemidler i højere grad end andre lægemidler indvirker på en række højere psykiske funktioner, der karakteriserer et menneskes individuelle særpræg og personlighed. Herudover kræver psykofarmakologisk behandling af børn, unge, gravide, ammende og ældre særlig opmærksomhed.
5. Forbrugsmønstret af psykofarmaka i Danmark har gennem de seneste 20 år undergået større ændringer. Forbruget af antipsykotika og demensmidler har været stabilt, forbruget af hypnotika og anxiolytika været faldende og forbruget af psykostimulantia sammen med antidepressiva er steget de seneste år, dog med en markant udfladning af forbruget af antidepressiva fra 2011.

Kap. 45

1.

Psykiatrisk

- Angsttilstande.
- Abstinensstilstande og delir.
- Skizofreni og skizotypiske sindslidelser som supplement.
- Søvnforstyrrelser.
- Andre psykotiske tilstande, agiterede depressioner og paranoide psykoser, hvor der er behov for en dæmpning af angst og uro.
- Akut, situationsbetinget og stressrelateret angst.

Somatisk

- Akutte kramper.
- Epilepsi, status epilepticus.
- Muskelspasmer.
- Præanæstetisk medikation.
- Amnestisk analgesi.

2.

Anxiolytika

- Benzodiazepiner.
- Azapironer.
- Antidepressiva.
- Antipsykotika.
- β -adrenoceptor-antagonister.
- Antihistaminer.
- Antiepileptika.

Hypnotika

- Benzodiazepiner.
- Benzodiazepinlignende farmaka.

- Melatonerge agonister.
- Orexinerge antagonist.

3. Benzodiazepiner binder sig til hjernens GABA_A-receptorer. GABA interagerer på to steder mellem to α - og β -underenheder, hvilket udløser kloridkanalåbning med resulterende membranhyperpolarisering. Binding af benzodiazepiner og visse andre hypnotiske lægemidler som eksempelvis zolpidem forekommer på et enkelt sted mellem α - og γ -underenhederne, nemlig ω -bindingsstedet, hvorved der iværksættes en allosterisk modulation, der faciliterer kloridkanalåbning.

4. Initialt (bivirkninger kan svinde ved daglig anvendelse, toleransudvikling):

- Sedation (døsighed, træthed)
- Psykomotorisk træghed
- Svimmelhed.

Dosisrelateret svækkelse af:

- Opmærksomhed
- Hukommelse
- Indlæring (fx anterograd amnesi).

Ved høje doser:

- Muskelsvaghed
- Respirationsdepression (CAVE kroniske lungesygdomme)
- Svigtende muskelkoordination.

Specielle for hypnotika (alle bivirkninger forstærkes ved kombination med alkohol):

- Døsighed, depression og svimmelhed næste dag
- Døgnrytmeændring
- *Rebound*-insomni efter anvendelse af hypnotika over en kortere eller længere periode.

Specielt/sjældne bivirkninger:

- Paradoxe psykiske reaktioner (fx opstemthed)
- Hypotension
- Øget appetit og vægt
- Nedsat libido
- Kvalme
- Hovedpine
- Allergiske reaktioner.

Tolerans:

- Kontinuerlig behandling med benzodiazepiner kan føre til udvikling af tolerans, dvs. en aftagende effekt af samme dosis.
- Tolerans fører til behov for at indtage større doser og kan dermed lede til misbrug og til psykisk og fysisk afhængighed.

5. Toleransudvikling resulterer i behovet for en forøgelse af den dosis, der er nødvendig for at opretholde klinisk anxiolytisk effekt eller fremme søvn. Mekanismerne ansvarlige for toleransudviklingen skyldes formentlig stoffernes metabolisme (metabolisk tolerance, eksempelvis ved barbiturater) eller ændringer i hjernens receptorforhold (farmakodynamisk tolerance). For benzodiazepiner er udviklingen af tolerans eksempelvis forbundet med en nedregulering af allosterisk kobling for benzodiazepinreceptorer i hjernen. *Rebound*-insomni er et seponeringssymptom og optræder inden for de første dage efter seponering. Symptomerne er udtryk for en neuroadaptation til stoffet. *Rebound*-insomni kan være medvirkende til at fastholde patienten i behandlingen.

6. Benzodiazepiner er kontraindicerede ved myasthenia gravis, hepatisk og respiratorisk insufficiens, og hos ældre med større cerebral sensitivitet tilrådes lavere dosering. Barbiturater påvirker porfyrinsyntese, hvorfor de er absolut kontraindiceret for patienter med en historie med de forskellige typer af porfyri. Ramelteon, tasmelteon og suvorexant er relativt kontraindicerede for patienter med hepatisk insufficiens.

Suvorexant har ved dyreforsøg vist fosterskader under graviditeten og bør ikke anvendes. Alle hypnotiske stoffer er kontraindicerede hos mennesker diagnosticeret med narkolepsi.

Kap. 47

1. Quetiapin i udtalt grad og litium samt olanzapin i nogen grad.
2. Hos mænd, der ikke tidligere har haft intolerance over for valproat. Hos kvinder kun i udvalgte tilfælde pga. valproats teratogene effekt og tilbøjelighed til at forårsage polycystisk ovariesyndrom, og kun ved udelukkelse af graviditet eller mulighed herfor, og hvis der ikke tidligere har været intolerance over for valproat.
3. Pga. risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger og øget risiko for efterfølgende depression i forbindelse med fortsat behandling.
4. Pga. litiums lave terapeutiske indeks.
5. Som akut og/eller forebyggende behandling ved bipolar depression, enten i kombination med et manforebyggende psykofarmakon ved bipolar lidelse type 1, eller i monoterapi (evt. i kombination med et andet relevant psykofarmakon) ved bipolar lidelse type 2.
6. 6 måneder.
7. Seksuelle bivirkninger.

Kap. 48

1. Metylfenidat.
2. Sertralin/SSRI.
3. Selvmordstanker, selvskadende adfærd.
4. Antipsykotika i små doser.

Kap. 49

1. Paracetamol.
2. Ældre over 65 år.
3. Især ACE-hæmmere + Ang2-hæmmere, β -blokkere og AK-behandling, prednisolon (+ mange andre).
4. Med det samme!
5. Patienter med kronisk nyresygdom, patienter i behandling med trimetoprim, patienter med kronisk leversygdom, især ved stor alkoholindtagelse.

6. Luftvejsinfektioner.
7. De virker på linje med anti-TNF-behandlingen.
8. Herpes zoster.
9. Allopurinol.
10. Plasma-urat skal under 36 mmol/l.

Kap. 50

1. De kvantitativt vigtigste neurotransmittere, der er involveret ved epilepsi, er glutamat og γ -aminosmørsyre (GABA). Epileptiske anfald optræder ofte efter en forskydning i balancen mellem hæmning (inhibitorisk) og fremmende (excitatorisk) neurotransmission. GABA er den vigtigste hæmmende neurotransmitter, og glutamat er den vigtigste fremmende neurotransmitter.
2. Højfrekvent fyring af aktionspotentialer kan hæmmes ved at forlænge natriumkanalens refraktærperiode efter en aktivering. Dette vil ikke betyde noget for cellens normale funktion, som er lavfrekvent, men vil begrænse cellens mulighed for at danne aktionspotentialer i forbindelse med en højfrekvent, epileptisk udladning.
3. Lamotrigin kan bruges til både fokale og generaliserede anfald. Lamotrigin har desuden få bivirkninger sammenlignet med andre antiepileptika.
4. De hyppigste bivirkninger ved lamotriginbehandling er hovedpine og hududslæt. Hovedpine kan aftage med fortsat brug, men det er vigtigt at tage hududslæt alvorligt, da det kan føre til alvorlige tilstande som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, som er livsfarlige tilstande.
5. Den gennemsnitlige halveringstid for lamotrigin er 24 timer. Da *steady state* opnås efter ca. 5 halveringstider, vil *steady state* opnås efter ca. 5 døgn (5 x 24 timer). Når lamotrigin kombineres med valproat, stiger halveringstiden til ca. 60 timer, og *steady state* opnås derfor først efter 12-13 dage (5 x 60 timer). Modsat falder halveringstiden til 12 timer, når lamotrigin kombineres med karbamazepin, og *steady state* opnås så allerede efter 2-3 dage (5 x 12 timer).
6. Østrogen i p-pillerne øger omsætningen i kroppen af lamotrigin via UGT. Koncentrationen af lamotrigin i blodet falder dermed til ca. det halve, når p-pillebehandling påbegyndes. Koncentrationen af lamotrigin skal justeres – typisk skal dosis af lamotrigin således fordobles, når det gives med p-piller, sammenlignet med når det gives uden p-piller.
7. Behandling med valproat i graviditeten er forbundet med en øget forekomst af misdannelser og påvirket neuropsykiatrisk/kognitiv udvikling hos børnene. Da en del kvinder bliver gravide, uden at det er planlagt på forhånd, bør kvinder som udgangspunkt ikke være i behandling med valproat, hvis de risikerer at blive gravide. Nogle fertile kvinder med epilepsi kan ikke holdes anfaldsfri uden at være i behandling med valproat, og det er da vigtigt, at disse kvinder oplyses om risiko i forbindelse med en graviditet.
8. TDM anvendes ved indstilling af behandlingen ved behandlingsstart, hvor der kan tages højde for store individuelle forskelle i omsætningen af medicin. Dernæst kan der foretages kontrol af medicinindtag, fx

ved mistanke om dårlig *compliance*, ved justering af behandling, ved start af interagerende behandling, fx hvis der tillægges p-piller til lamotriginbehandling, eller ved justering af behandling under graviditet, hvor stabil plasmakoncentration tilstræbes.

9. Benzodiazepiner er hyppigt sederende og stemningsforstyrrende. Der ses ofte toleransudvikling for den antiepileptiske effekt. Benzodiazepiner influerer på evnen til at føre bil.
10. Der sikres i første omgang vitale funktioner, der gives ilt på næsekateder, og der anlægges intravenøs adgang. Dernæst søges anfaldet stoppet med benzodiazepiner, fx diazepam intravenøst/rektalt eller midazolam bukkalt. Hvis det ikke lykkes, gives der behandling med antiepileptika i form af i.v. fosfenytoin, i.v. valproat, i.v. levetiracetam eller i.v. fenobarbital i henhold til lokal instruks. Hvis anfaldet ikke er under kontrol efter 30-60 min., skal patienten bedøves, således at anfaldene stopper.

Kap. 52

1. Diagnosen multipel sklerose stilles på baggrund af sygehistorie, fund ved neurologisk undersøgelse, MR-scanning og spinalvæskeundersøgelse.
2. Diagnosen multipel sklerose kan stilles, hvis der er symptomer forenelige med demyeliniserende sygdom og tegn på påvirkning af centralnervesystemet med karakteristisk spredning i tid og sted (uden at der er andre forklaringer på tilstanden).
3. Ved attackvis multipel sklerose ses gentagne sygdomsangreb med symptomer fra fokale læsioner (plaques), primært i centralnervesystemets hvide substans.
4. Ved progressiv multipel sklerose ses gradvis fremadskridende forværring, der ikke forklares af sygdomsaktivitet i form af attacker.
5. Neuromyelitis optica, anti-myelin oligodendrocyt glykoprotein-antistofsygdom og forskellige autoimmune encefalitter er alle antistofmedierede sygdomme i centralnervesystemet.
6. Attak af multipel sklerose og antistofmedierede sygdomme behandles først med højdosis methylprednisolon (pulsbehandling). Er dette utilstrækkeligt, kan plasmaferese have effekt.
7. Behandlinger af multipel sklerose klassificeres efter effekt som svagere virkende eller kraftigt virkende.
8. Multipel sklerose med lav sygdomsaktivitet kan behandles med dimethylfumarat, glatirameracetat, interferon- β eller teriflunomid.
9. Multipel sklerose med høj sygdomsaktivitet kan behandles med alemtuzumab, cladribin, fingolimod, ocrelizumab eller natalizumab.
10. Ocrelizumab er registreret til behandling af tidlig primær progressiv multipel sklerose, mens interferon- β og mitoxantron har en vis effekt ved sekundær progressiv multipel sklerose.
11. Ved antistofmedierede sygdomme bruges forebyggende behandling med immunsupprimerende midler, fx azathioprin eller mycophenolat mofetil eller anti-CD20-antistofbehandling (rituximab).
12. Den mest effektive behandling af paraneoplastisk neurologisk sygdom er fjernelse af den tumor, der har initieret de patogene immunreaktioner.

13. Sklerosetræthed kan forsøges behandlet med amantadin eller centralstimulerende midler. Desuden må andre årsager til trætheden overvejes, fx andre sygdomme eller sløvende medicin.
14. Fampridin bedrer gangfunktionen ved at hæmme repolariserende kaliumkanaler og dermed forlænge varigheden af aktionspotentialet.
15. Spasticitet behandles primært med baklofen eller tizanidin. Herudover kan forsøges behandling med nabiximols (cannabinoid), diazepam eller dantrolen. Desuden bruges lokal behandling med botulinumtoxin.

Kap. 53

1. Tiden, hvor antibiotikumkoncentrationen ligger over MIC (TID > MIC).
2. Nej. Erytromycin absorberes godt fra mave-tarm-kanalen. Trænger intracellulært. Udskilles via galden. Metaboliseres delvist i leveren af CYP3A4. Kun få procent udskilles uomdannet via nyren.
3. Penicilliner, cefalosporiner, monobaktamer, karbapenemer.
4. Metronidazol.
5. Resistensudvikling i mange bakteriearter, herunder gonokokker, *P. aeruginosa* og enterobakterier (*E. coli* og *K. pneumoniae*).

Kap. 54

1. Op til 1 år efter.
2. Echinocandinerne.
3. Svampecellevæggen.
4. CYP3A4.
5. Fluconazol.

Kap. 55

1. Sydøstasien.
2. Artemisininer virker på tidlige erythrocytære stadier og giver derfor hurtigt klinisk respons uden destruktion af erythrocytter. De overlevende, inficerede erythrocytter har dog kort levetid og lyserer typisk omkring 2 uger efter behandling.
3. Doxycyklin.
4. Atovaquon/proguanil eller alternativt doxycyklin. Mefloquin er korrekt, men ikke indregistreret i Danmark.

5. A. Risiko for chorioretinitis med svær synsnedsettelse (fx gravide med primær infektion (for at beskytte fosteret), nyfødte med tegn på intrauterin smitte). B. Processer i hjernen som følge af reaktivering af latent infektion i forbindelse med immunsuppression (fx AIDS, transplantation).

Kap. 56

1. Immuninkompetente personer, alder > 65 år, kronisk kardiopulmonal sygdom (undtaget isoleret hypertension), kronisk nyresygdom med eGFR < 30 ml/min., diabetes mellitus, kronisk leversygdom, muskelsygdomme, neuromuskulære sygdomme, svær overvægt, hæmoglobinopati; gravide i 2. og 3. semester og kvinder op til 2 uger efter fødslen.
2. Oseltamivir (tabletter, intravenøst), zanamivir (inhalation, intravenøst).
3. Valaciclovir er et *prodrug* med relativt højere biotilgængelighed for aciclovir ved oral anvendelse. Valaciclovir kan doseres færre gange i døgnet og har en dokumenteret bedre effekt ved herpes zoster. Valaciclovir bør generelt foretrækkes.
4. Ganciclovir har effekt mod alle medlemmer af herpesgruppen, men anvendes alene til behandling af CMV-infektion.
5. Typisk tre lægemidler. Eksempler på kombinationer: 1) Tenofovir, 2) emtricitabin eller lamivudin, 3) efavirenz eller ritonavir-boostet atazanavir eller darunavir eller integrasehæmmerne dolutegravir, elvitegravir eller raltegravir.
6. Nej. Formålet med behandlingen er at reducere risiko for at udvikle levercirrose eller at sinke sygdomsprogressionen, hvis der allerede er udviklet cirrose.
7. Den kraftigste virushæmmende effekt og samtidig den laveste risiko for resistensudvikling ses ved behandling med entecavir og tenofovir.
8. Viruseradikation er mulig, idet HCV i modsætning til fx HIV og HBV ikke har noget latent stadium.
9. Flere kombinationer af lægemidler har pangenotypisk aktivitet. Det gælder for *sofosbuvir* i kombination med enten *interferon-α* eller *velpastasvir* eller *daclatasvir* samt for kombinationerne af *ruzasvir/grazoprevir/urpifosbuvir*, *glecaprevir/pibrentasvir* og *sofosbuvir/velpastasvir/voxilaprevir*.
10. Plasma-HIV-RNA < 20 kopier/ml.
11. *Pre exposure*-profylakse. Benyttes især som begreb i relation til HIV, hvor antivirale lægemidler gives til HIV-negative personer med det formål at forhindre/forebygge HIV-infektion hos personen. Der anvendes en kombination af lægemidlerne tenofovir og emtricitabin.
12. Der gives lægemiddel som ved hæmning af CYP3A4 og/eller andre enzymesystemer, og lægemiddeltransportere har den virkning, at target-lægemidlet nedbrydes langsommere og i nogle tilfælde absorberes bedre. De aktive midler er ritonavir og cobicistat.

Kap. 57

1. Behandlingen virker ikke på æg – derfor gentages behandlingen i alt 3 gange. Sygdommen er smitsom, så reinfektioner let finder sted; derfor behandles hele husstanden. Orm, der ikke befinder sig i tarmen,

rammes ikke af mebendazol, da det kun absorberes i ringe grad – derfor kan man forsøge behandling med albendazol.

2. Produktionen af mikrofilariier bremses i 6-12 måneder.
3. Antikonvulsiva, steroid og albendazol. Ved forkalkede cyster er effekten af albendazol tvivlsom.
4. Tåles godt ved kortvarige behandlinger, men kan give alvorlige bivirkninger, herunder neutropeni ved langvarig højdosisebehandling, fx ved behandling af *Echinococcus*.
5. Det virker kun på voksne orm, som udvikles 2-3 måneder efter infektion.

Kap. 58

1. Luftvejsslimhinden udgør en kontinueret overflade i såvel nedre som øvre luftveje og kommunikerer med bihulekomplekset via ostierne i næsehulen samt mellemøret via det eustakiske rør. Derved kan inflammatoriske og infektiøse processer brede sig til bihuler og mellemøret, samtidig med at disse anatomiske forbindelser mekanisk kan aflukkes og hindre ventilation og drænage.
2. Manglende *compliance*, otitis externa forårsaget af svampe, nekrotiserende otitis externa.
3. Toksiske symptomer (højfebrilia og påvirket almentilstand), protraherede forløb, mistanke om komplikationer.
4. Reduktion af slimhindeødemet og dermed bedret forbindelse til bihuler og mellemøret.
5. Skylning af næsehulen med saltvand og nasalsteroid.

Kap. 59

1. Fordi øjendråber indeholder konserveringsmiddel, der skal øge holdbarheden på en anbrudt dråbeflaske.
2. Fordi melaningranula kan binde det farmakologisk aktive stof.
3. Fordi fluorescein er stærkt hydrofilt og derfor diffunderer ind i corneastromaet, når epitelbarrieren er defekt.
4. Øjendråber indeholdende prostaglandinanalogue, β -adrenoceptor-antagonist eller kulsyreanhydrasehæmmer
5. Stofferne hæmmer VEGF's angiogenetiske og permeabilitetsøgende effekter.

Kap. 60

1. Pga. risiko for udvikling af hæmokromatose, fordi den menneskelige organisme ikke er udstyret med en mekanisme til udskillelse af jernoverskud.
2. Cirka 1 mg daglig. Det skyldes tab pga. afstødte celler fra hud og slimhinder.
3. TPO-peptid-mimetikum (romiplostim) og TPO-non-peptid-mimetikum (eltrombopak).

4. Behandlingsrefraktær immuntrombocytopeni hos splenektomerede patienter.
5. Anæmi ved kronisk nyresvigt.
6. Neutraliserende anti-epoetin-antistoffer.
7. 1. Stimulation af neutrofile forstadier i knoglemarven til proliferation, overlevelse og uddifferentiering til modne granulocytter. 2. Regulering af trafikken af knoglemarvsstamceller til det perifere blod.
8. 1. Afhjælpning af toksisk knoglemarvs suppression og heraf følgende neutropeni i forbindelse med intensiv kemoterapi. 2. Mobilisering af knoglemarvsstamceller forud for stamcellehøst.
9. Med 1 mg hydroxycobalamin i.m. hver 2. dag i alt 5 gange og efterfølgende 1 mg i.m. hver 2. til 3. måned, som udgangspunkt livslangt.

Kap. 61

1. Alkylerende, antimetabolitter, topoisomerasehæmmere, antimitotika og andre.
2. Alkylerende: danner kovalente bindinger mellem alkylgrupper og intracellulære makromolekyler, især DNA, men også med lavmolekylære substanser, som dernæst kan reagere med større molekyler. Herved kan opstå tværforbindelser mellem DNA-strengene (krydsbinding), brud på DNA-strengene og distorsion af DNA's spiralstruktur, således at DNA's matricefunktion og præcise replikationsevne går tabt, den genetiske kode i cellen ødelægges, og cellen går til grunde. Antimetabolit: er strukturanalog til naturligt forekommende substanser og hæmmer enzymaktivitet eller bliver omdannet til defekte enzymprodukter. Herved blokeres dannelse af purin- og pyrimidinbaser og/eller dannelsen eller funktionen af nukleotider og/eller polymeriseringen heraf til DNA eller RNA. Antimetabolitter hæmmer især enzymatiske processer kompetitivt pga. medikamenternes strukturelle lighed med en base i nukleotiderne, byggesten for DNA og RNA.
3. Topoisomerasehæmmer: Topoisomeraser er enzymer, der har til opgave at kontrollere og reparere den tredimensionelle struktur af DNA-molekylet (fx ved strengbrud). Når en topoisomerasehæmmer binder sig til et af disse enzymer, hæmmes funktionen, hvilket medfører DNA-skade og celledød.
Mitosehæmmer: Mikrotubuli er celleorganeller, der spiller en afgørende rolle for celledeling. Mikrotubuli dannes ud fra proteinet tubulin, og de specifikke biologiske egenskaber beror på tubulins evne til polymerisering. Antimitotika virker ved at interagere forskellige steder i polymeriseringsprocessen, fx ved binding til tubulin eller ved depolymerisering af mikrotubuli. Celledelingen bremses i mitose.
4. Administration: peroralt, intravenøst, intratekalt, subkutan. Dosis: efter højde og vægt (beregnet overflade i nomogram), og for visse præparater også under hensyn til udskillelse (gennem nyre eller lever) eller anden organpåvirkning (hjerte, nervesystem, lunger), hvis præparatet kan forværre symptomer, patienten har i forvejen.
5. Tyrosinkinasehæmmere er små molekyler, som kan gives i tablettorm og finder vej intracellulært for at "targetere" en eller flere kinaser (enzymer), som påvirker signalveje, der kan være specielle for eller er mere aktive ved ondartet sygdom. Herved blokeres signalering inde i cellen, som går til grunde.
6. Antistofbehandling er særligt producerede, kunstige immunglobuliner (monoklonalt antistof) rettet mod en egenskab på celleoverfladen (typisk betegnet med et CD-nummer (*cluster of differentiation*) for en receptor eller molekyle af betydning for celle-adhæsion eller -funktion). Efter intravenøs eller subkutan

injektion binder antistoffet sig på overfladen af celler med egenskaben og aktiverer enten immunologisk aktive celler (T-lymfocytter) og/eller komplementsystemet til at destruere cellen.

7. Endelsen *-nib* angiver en tyrosinkinasehæmmer (fx imatinib), mens endelsen *-mab* angiver, at lægemidlet er et antistof (fx rituximab).
8. Antracyclin: hjertepåvirkning. Platin: nyrepåvirkning. Vinkristin: nervepåvirkning.
9. Røde blodlegemer (hæmoglobin): blodmangel, nedsat blodprocent, især med træthed. Hvide blodlegemer (leukocytter): infektion af bakterier, svamp eller andre mikroorganismer. Blodplader (trombocytter): blødningssymptomer i hud, slimhinde eller indre organer.
10. Kvalme, hårtab, blodmangel, infektion, blødningssymptomer, vægttab, diarré, nedsat forplantningsevne.
11. Adjuverende kemoterapi gives for at mindske risikoen for tilbagefald (recidiv, relaps) efter en lokalbehandling, fx efter operativ fjernelse af en knude i brystet eller i tyktarmen. Neoadjuverende kemoterapi gives før operation for at reducere en kræftknude (*downstage*) for derved at muliggøre radikal operation (fuldstændig fjernelse) af resttumor (fx ved ikke-småcellet lungekræft). Konkomitant kemoterapi gives samtidig med langvarig strålebehandling for at øge strålesensitiviteten og fjerne eventuelle mikrometastaser uden for strålefeltet (fx ugentlig cisplatin under strålebehandling for livmoderhalskræft).

Kap. 62

1. Ultralydskontraststoffer (luft).
2. Jodholdige kontraststoffer.
3. < 1 %.
4. Ultralydskontraststoffer.
5. Dysprosium – har ikke nogen betydende relaxivitet.
6. Nej.
7. Ja, det frie jod blokerer thyroidea-depoterne i op til 2 måneder, så man ikke kan lave skintigrafi eller foretage radiojod-behandling i den tid.
8. Før indgiften af kontraststof.
9. Jodholdige kontraststoffer.
10. De ekstracellulære udskilles stort kun ved glomerulær filtration, mens stoffer, der også optages i hepatocytterne, udskilles via det hepatobiliære system.
11. I al væsentlighed ved glomerulær filtration.
12. Bariumsulfat bruges udelukkende til fremstilling af den intakte tarm.
13. Nej. Stofmængden er så ringe, at den ikke ændrer nyrefunktion.

14. Når der er hul på fordøjelseskanalen eller mistanke herom.

Kap. 64

1. Som enhver uønskværdig, ikke-tilstræbt effekt af et lægemiddel.
2. Type A-bivirkninger er bivirkninger, som er forklaret ved lægemidlets farmakologiske egenskaber. De udviser typisk dosis-respons-sammenhæng og kan fremkaldes hos et stort antal af brugerne ved tilstrækkelig høje doser. Type B-bivirkninger er non-farmakologiske bivirkninger, som kræver særlige egenskaber hos lægemiddelbrugeren for at kunne udvikles. Alle allergier er type B-bivirkninger.
3. Alle mistænkte bivirkninger, hvis lægemidlet er markedsført inden for de seneste to år, hvis det er fremstillet magistrelt, eller hvis det bruges i et klinisk forsøg. For andre lægemidler/situationer er indberetning kun lovpligtig, hvis bivirkningen er alvorlig ifølge Lægemiddelstyrelsens definition.
4. Tidsmæssig sammenhæng, effekten af seponering eller re-eksponering, om patienten har andre dispositioner for det *outcome*, man mener er en bivirkning, om reaktionen giver mening farmakologisk, og om det er en velkendt bivirkning.

Kap. 65

1. Lægemiddeloverfølsomhed er en reproducerbar lægemiddelbivirkning, som ikke skyldes lægemidlets sædvanlige effekt eller dets dosering. Lægemiddelallergi er en lægemiddeloverfølsomhed, hvor immunsystemet er involveret.
2. Antibiotika (penicilliner), non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), opioider og anæstesimidler.
3. 1. Symptomer på truende eller manifest anafylaksi: a. Akut opstået hudkløe efter indtag, nældefeber, angioødem. b. Akut hoste, åndenød/pibende vejrtrækning/astma (bronkospasme). c. Nærbesvimelse, bevidstløshed (kredsløbspåvirkning/blodtryksfald). 2. Slimhindereaktion, hudreaktion med blæredannelse eller rødme og afskalning. 3. Symptomer på lunge-, knoglemarv-, lever- eller nyrepåvirkning.
4. Overfølsomhedsreaktioner kan optræde straks efter indgift af et lægemiddel (bl.a. afhængigt af, hvordan det er givet: per os, på hud/slimhinder eller som indsprøjtning), men kan også debutere senere under behandlingen eller efter afsluttet behandling.
5. 1. Anamnese (kliniske symptomer, tidligere reaktioner, andre sygdomme, tidsforløb og effekt af en evt. behandling). 2. Måling af specifikt IgE mod lægemidlet (i praksis kun muligt for penicilliner og enkelte andre) – kun ved mistanke om type I-allergi. 3. Hudtest (priktest, intrakutantest, epikutantest (lappetest)) med lægemidlet. 4. Provokation med lægemidlet i terapeutisk dosis.
6. Adrenalin intramuskulært (øger blodtryk og afhjælper evt. bronkospasme). Ilttilskud (modvirker iltmangel specielt i hjerne og hjerte). Evt. intravenøs væsketilskud (bedrer blodtryk). Evt. inhaleret β_2 -agonist (for

astma). Ofte også binyrebarkhormon (forebygger en evt. immunologisk senreaktion) og antihistamin (bedrer nældefeber og kløe).

Kap. 66

1. A. Patienten har udviklet et serotonergt syndrom. B. Venlafaxin er en serotonin- og noradrenalin-genoptagelseshæmmer, som derfor øger synapseindholdet af begge neurotransmittere. Serotonin nedbrydes af monoaminoxidase A, som hæmmes af isocarboxazid.
2. A. Interaktionen kan skyldes, at dicloxacillin inducerer CYP2C9, hvilket vil reducere plasmakonzentrationen af warfarin og dermed den antikoagulerende virkning. En anden mulighed er, at dicloxacillin nedsætter absorptionsfraktionen af warfarin fra tarmen. Alternativet er en farmakodynamisk interaktion, hvor dicloxacillin via en ukendt mekanisme nedsætter warfarins hæmmende virkning for omdannelse af vitamin K til koagulationsfaktor 2, 7, 9 og 10. NB: Efterfølgende farmakokinetiske og cellebiologiske forsøg viste, at dicloxacillin er en kraftig induktor af CYP2C9. B. Warfarin gives til patienter med atrieflimren for at forhindre arterielle tromboser, og interaktionen kan muligvis øge risikoen for trombedannelse.
3. A. Det er rifampicin, der inducerer metabolismen af etinyløstradiol og levonorgestrel og førte til svigt af den kontrceptive virkning. B. Patienten kunne ikke undvære rifampicin, men hun skulle have brugt et alternativ til hormonel kontrception, fx kondom, pessar eller spiral.
4. A. Clopidogrel nedbrydes blandt andet til metabolitten clopidogrel acyl- β -D-glukuronid, som er en potent hæmmer af CYP2C8, som er hovedenzymet for nedbrydningen af paclitaxel. I overensstemmelse hermed viste forsøget, at clopidogrel acyl- β -D-glukuronid hæmmede nedbrydningen af paclitaxel og dannelsen af hovedmetabolitten 6-hydroxypaclitaxel. Clopidogrel acyl- β -D-glukuronid er en hovedmetabolit, som optræder i plasma i høj koncentration hos clopidogrelbehandlede patienter, og der kan ikke herske tvivl om, at paclitaxels metabolisme hos denne patient har været nedsat på grund af hæmning af CYP2C8. Paclitaxel doseres efter patientens legemsoverflade og hverken efter CYP2C8-aktivitet eller plasmakonzentration. Svagheden i denne sygehistorie er, at vi ikke kender patientens paclitaxel-clearance uden clopidogrel, men der er ingen tvivl om, at den har været væsentlig højere end den, der blev målt i forsøget, og der er derfor ingen tvivl om, at plasmakonzentrationen af paclitaxel har været væsentligt forhøjet pga. clopidogrel acyl- β -D-glukuronids hæmning af CYP2C8. Det er derfor rimeligt at antage, at interaktionen har bidraget til udviklingen af de alvorlige bivirkninger.

Kap. 67

1. LD₅₀-bestemmelse ved dosering af forsøgsdyr er den klassiske metode, hvor mg/kg er doseringsenhed. Botulinumtoksin er noget af det mest toksiske, vi kender.
2. I dag er fokus også på hormonforstyrrende effekter, reproduktionsskadelige, immunotoksiske og neurotoksiske effekter, der tillige med kræftfremkaldende effekter optræder ved forholdsvis lave udsættelser.
3. Grænseværdier fremkommer ved at dividere NOAEL med sikkerheds-/usikkerhedsfaktorer, der tager højde for forskellen mellem forsøgsdyr og mennesker og mennesker imellem. Sikkerhedsfaktorer af 10 anvendes for at tage højde for forskelle mellem arter (forsøgsdyr-menneske), forskelle mellem mennesker (variation), brug af akutte data i stedet for kroniske, brug af LOAEL i stedet for NOAEL m.m.

4. Lægemidler testes efter detaljerede forskrifter, hvor alle nedenstående endepunkter indgår:
 - Genotoksicitet
 - Toksikologiske studier af enkelt dosis
 - Toksikologiske studier af gentagne doser
 - Karcinogenicitetsstudier
 - Reproduktionstoksikologiske studier
 - Mekanistiske studier, fx neurotoksicitet og immunotoksicitet.
5. Kræftfremkaldende stoffer klassificeres efter et internationalt system. Det internationale kræftforskningscenter IARC har evalueret en række stoffer for evidens for kræftfremkaldende effekt og inddelt stofferne i fem grupper.
6. Reproduktionscyklus kan opdeles i dannelse af kønsceller, befrugtning, implantation og fosterudvikling, og for hvert trin er flere *in vitro*-analyser udviklet til delvis erstatning af flergenerations dyreforsøg.
7. Risikovurdering omfatter fareidentifikation (er stoffet sundhedsskadeligt?), farekarakterisering (effektvurdering, dosis-respons), eksponeringsvurdering (er dosis i den pågældende situation sundhedsskadeligt?) og risikobeskrivelse (vurdering af de faktiske/forventede forhold).

Kap. 68

1. Flumazenil.
2. Jern og litium.
3. Acetylsalicylsyreforgiftning.
4. Hypertermi.
5. Udredning af forgiftninger med toksiske alkoholer.
6. Kulilteforgiftning.
7. Grøn og hvid fluesvamp, visse parasolhatarter, randbæltet hjelmhat.

Kap. 69

1. Ved psykoaktive stoffer forstås kemiske forbindelser, der kan påvirke højere psykiske funktioner (fx bevidsthedsniveau, stemningsleje og emotioner). Grupper: alkohol, opioider, anxiolytika-hypnotika, cannabinoider, centralstimulantia, hallucinogener, inhalantia.
2. Alkohol og tobaksrygning.
3. Kort tid til C_{max} og hurtig passage over blod-hjerne-barrieren.
4. Centralstimulerende stoffer forårsager en reduktion i genoptagelsen af katekolaminerne dopamin, serotonin og noradrenalin, hvorved der opnås en kortvarig glædesrus og en tilstand præget af centralstimulerende påvirkning såsom eufori, velvære og øget selvtillid. Ved højere doser kan forekomme

aggressivitet, desorientering og hallucinationer. Centralstimulerende stoffer kan medføre skader på alle organer, fx hjerte-kar-lidelser, lidelser i luftveje (ved inhalation), mave-tarm-kanalen, nervesystemet samt huden. Ved graviditet er der risiko for obstetriske komplikationer og fosterskade. Den adrenerge påvirkning af hjerte-kar-systemet i form af øget hjerterefrekvens, forhøjet blodtryk og sammentrækning af blodkar giver øget tendens til blodpropper. I forbindelse med kokainindtagelse ses hudkløe, ofte i forbindelse med vrangforestillinger om fremmedlegemer under huden, "cocaine bugs". Det kan være så udtalt, at der opstår kradsningssår og deraf følgende hudinfektioner. En akut tilstand, som kan udløses ved høje doser af centralstimulerende stoffer, er hypertermi, hvilket kan medføre livstruende eller fatale tilfælde med rhabdomyolyse, akut nyresvigt, dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) og multipelt organsvigt. Hypertermien udløses formentlig som følge af serotonergt syndrom.

5. Følgerne kan bl.a. være skadeligt brug, afhængighedssyndrom, abstinensstilstand, delirøs abstinensstilstand, psykotisk tilstand eller sent indsættende psykose, amnestisk syndrom (Tabel 69.II).
6. Afhængighed er et syndrom karakteriseret af en række adfærdsmæssige, psykiske og fysiologiske fænomener, der kan udvikles ved gentagen brug af et psykoaktivt stof. Afhængighedssyndromet udvikles gradvist og findes i varierende sværhedsgrad.
7. Tolerans angiver, at der ved fortsat brug skal indtages større doser for at opnå samme effekt.
8. Der er fire godkendte lægemidler til behandling af alkoholafhængighed, nemlig naltrexon, acamprosat, disulfiram og nalmefen. Opioidafhængighed kan behandles med buprenorfin og metadon.

Kap. 70

1. To ud af tre følgende kriterier skal være opfyldt: 1) at stoffet er præstationsfremmende eller kan potentielt være præstationsfremmende, 2) at stoffet kan medføre sundhedsskadelige bivirkninger eller kan have potentielle sundhedsskadelige bivirkninger, 3) at indtagelse af stoffet er imod sportens ånd.
2. Hvert år.
3. En dispensation til terapeutisk brug af et medicinsk stof, der er underlagt dopingrestriktioner.
4. En liste, hvor WADA overvåger brugen af stoffer, der er tilladte, men som er under skærpet opsyn, med henblik på om stofferne systematisk indtages som misbrug og potentielt kan opfylde et af de tre krav til at optages på dopinglisten.
5. Fysiologiske blodparametre inddelt i to moduler: det hæmatologiske og det steroide.

Kap. 72

1. Store dynamiske variationer i kropssammensætning. Vanskeligheder med administration af medicin i vanlige administrationsformer, mangel på pK/pD-studier, hvilket betyder, at der ekstrapoleres fra voksendata.
2. Spædbarnsperioden.
3. Glomerulære filtrationshastighed stiger i spædbarnsperioden (0-12-måneders-alder), den tubulære sekretionshastighed øges (7-12-måneders-alder).

4. Oralt, parenteralt, inhalation, rektalt, intranasalt, intraspinalt, sublingualt, transdermalt, intraøst, subkutant.
5. Fra 15-års-alderen kan den unge selv acceptere eller afslå behandling, om end forældre skal informeres. Dog skal forældre ikke inddrages ved seksuelle emner.
6. Resultater fra voksne kan ikke ekstrapoleres pga. forskelle i kropssammensætning, dynamiske ændringer i organfunktion, andet bivirkningsmønster.
7. Efter legemsoverflade. I neonatalperioden skal yderligere justeres i forhold til gestationsalder afhængigt af præparat.

Kap. 73

1. Lav puls og reduceret eGFR indikerer for høj dosis digoxin. Lav kalium øger effekten af digoxin. Der skal overvejes AK-behandling under hensyntagen til den reducerede nyrefunktion.
2. De hydrofile, da nyrefunktionen ofte er nedsat hos ældre i variabel grad.
3. Morfin, metformin, digoxin, gabapentin, cefuroxim.
4. Nej. Der er risiko for abstinenser, og man kan ikke få afklaret, om det er sertralin eller tradolon, som er skyld i svimmelheden. Aftrapning af et lægemiddel ad gangen tilrådes.
5. Nej. En medicinliste på fire lægemidler kan være lige så kritisk som en på ti. Det er indholdet med risiko for bivirkninger og interaktioner, som er relevant.
6. Nej. Der er stor forskel på kinetik, dynamik og interaktioner mellem ældre og yngre patienter.
7. Nej. Til trods for talrige forsøg er det hidtil ikke lykkedes for alvor at vise nytten af medicingennemgang hos ældre på disse parametre.
8. Nej. Der vil være meget stor forskel på den 66-årige erhvervsaktive mand med ingen eller blot en sygdom og den multimorbide 90-årige plejehjemsbeboer med svær polyfarmaci og begrænset forventet restlevetid.

Kap. 74

1. Metoprolol, morfin, haloperidol, sertralin.
2. Vd øges.
3. Glukuronidering og sulfatering.
4. Benzodiazepiner, loop-diuretika, obstipantia.
5. Aminoglykosider og vancomycin.

6. Acetylsalicylsyre, NSAID, diuretika.

Kap. 76

1. Alle kliniske forsøg med lægemidler, som gives til mennesker (raske såvel som patienter), kræver anmeldelse til Lægemiddelstyrelsen, det videnskabetiske komitéssystem samt Datatilsynet. Fra 2019 vil anmeldelsen kunne finde sted via en central EU-portal.
2. Ja, alle forsøg skal efterleve GCP, og de fleste internationale tidsskrifter forlanger dette for at ville publicere resultaterne af sådanne forsøg.
3. Fase I er *first-in-man*, som først og fremmest skal fastlægge tolerabilitet og især den maksimale, tolerable dosis og gennemføres ofte i raske frivillige. Fase II har fokus på etablering af dosis-respons-sammenhængen og at finde de(n) rette dosis til fase III. Fase II gennemføres i den relevante patientgruppe, ofte under anvendelse af surrogat-*endpoints*. Fase III er de(t) konfirmatoriske studie(r), som skal bekræfte forholdet mellem virkninger og sikkerhed i patientmålgruppen.
4. I GCP-sammenhæng er sponsor den eller de personer eller organisationer, som tager initiativ til forsøget. Sponsor behøver ikke at være den, som finansierer forsøget, men for mange kommercielle forsøg er der sammenfald. Investigator er den forsøgsansvarlige kvalificerede person – læge eller tandlæge.
5. I EU skal alle nye lægemidler, som udvikles til voksne, potentielt set også udvikles til børn. Hvis sygdommen ikke findes hos børn, kan der opnås en fritagelse fra dette krav. I alle andre tilfælde skal der foreligge en godkendt udviklingsplan for den pædiatriske patientgruppe, men de faktiske forsøg med børn behøver ikke at være gennemført eller påbegyndt, når der ansøges om markedsføringstilladelse. Foreligger der ikke en godkendt PIP, vil myndighederne ikke påbegynde en vurdering af en ansøgning om markedsføringstilladelse.

Kap. 77

1. ATC-systemet er et hierarkisk klassifikationssystem for lægemidler, hvor man med ved at inddrage et stigende antal cifre i koden indkredser det enkelte lægemiddel med tiltagende præcision. ATC står for henholdsvis *anatomical, therapeutic* og *chemical*.
2. DDD beskrives af WHO som den "typiske vedligeholdelsesdosis til en voksen, når lægemidlet anvendes på sin hovedindikation". DDD fastsættes af et ekspertpanel i WHO under hensyn til gældende klinisk praksis og revideres én gang årligt.
3. Aggregeret, individbaseret og kvalitetsorienteret.

Kap. 79

1. Alle lægemidler med misbrugs- og afhængighedspotentiale såsom opioider, benzodiazepiner, benzodiazepinagonister, lægemidler med centralstimulerende virkning.
2. Ved påbegyndelse af behandling med opioider og benzodiazepiner har lægen pligt til at meddele patienten, at der skal holdes kørselspause, og hvor lang denne skal være, og at der under behandling med visse midler/doser slet ikke må føres motorkøretøj. Skønner lægen, at patienten ikke vil rette sig efter anvisningen, skal lægen rette henvendelse til Styrelsen for Patientsikkerhed. Generelt gælder det, at patienten skal være i stabil behandling, og for opioider betyder det blandt andet, at man kun må føre køretøj ved indtagelse af depot-opioider.
3. Dosisdispensering egner sig primært til patienter, der får den samme medicin i samme dosis over længere tid.
4. Medicintilskuds-nævnet baserer sin tilskudsvurdering på, om lægemidlet har en sikker og værdifuld effekt på en velafgrænset indikation, og om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Det samfundsøkonomiske sigte ved vurdering af tilskudsberettigelse er nødvendiggjort af, at de tilgængelige penge til medicin er begrænsede, og at pengene skal bruges der, hvor de giver den mest værdifulde effekt.
5. Der er tale om et generelt tilskud, som kun gives, når nogle bestemte betingelser er opfyldt, fx en bestemt indikation.
6. De skal indeholde samme aktive indholdsstof. Biotilgængelighedsstudier skal demonstrere, at AUC ligger inden for 80-125 % i AUC for de fleste lægemidler, for anti-epileptika dog 90-111 %.
7. En af de væsentligste faktorer for *non-compliance* er et komplekst medicineringsregime. Derudover er faktorer som behandlingens varighed, antallet af daglige doseringer, lægemidlets bivirkninger og pris samt antallet af samtidige lægemidler alle negativt korrelerede til *compliance*. Andre væsentlige faktorer for *compliance* er et godt læge-patient-forhold og god information om sygdom og behandling.

Kap. 80

1. Nej, læger må som alle andre alene indføre lovligt indkøbt medicin fra udlandet til behandling af sig selv. Ønsker lægen at indføre medicin til behandling af patienter, skal lægen som alle andre virksomheder, der importerer medicin, have en tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen og være underlagt dennes kontrol.

2. Disse oplysninger kan alle findes i det godkendte produktresumé, som udarbejdes i forbindelse med lægemidlets godkendelse (eller efterfølgende ændringer), og som er en del af den juridisk gældende markedsføringstilladelse. Tilsvarende oplysninger findes også i indlægssedlen, som skal findes i hver medicinpakning. Indlægssedlen er skrevet i et mere patientvenligt sprog.
3. Alle undersøgelser og deres resultater, som har været vurderet af myndighederne, kan findes i den tilhørende *European Public Assessment Report* (EPAR). Da der her er tale om et onkologisk præparat, som altid skal godkendes via den centrale procedure i EU, vil EPAR'en findes på EMA's hjemmeside.
4. Det generiske lægemiddel skal være fremstillet i overensstemmelse med gældende EU-krav til lægemidlers kvalitet. Dernæst skal det indeholde samme aktive substans som det originale (reference-)lægemiddel, og det skal kunne påvises, at det generiske lægemiddel har samme effekt og bivirkninger som referencelægemidlet. Dette kan for langt de fleste lægemidler ske indirekte ved påvisning af bioækvivalens mellem referencelægemidlet og dets generiske version.
5. Ja, selvom blødning er en velkendt bivirkning til antikoagulantia, og selvom lægemidlet har været markedsført i mere end 2 år, skal alle alvorlige (letale, livstruende eller ménpådragende) *formodede* lægemiddelbivirkninger indberettes til Lægemiddelstyrelsen.
6. Det afhænger helt af slankemidlets godkendelse og udleveringsstatus. Hvis der ikke er tale om et lægemiddel (fx et kosttilskud), må der gerne reklameres for dette, dog må anprisningen ikke omfatte sygdomme (fx risiko for udvikling af type 2-diabetes). Er der tale om et håndkøbslægemiddel, må der gerne reklameres på busserne, så længe oplysningerne er i overensstemmelse med produktresuméet. Er der tale om et receptpligtigt slankemiddel, må der ikke reklameres på busserne, men alene i medier rettet mod sundhedsfaglige personer.

Kap. 81

1. Patientens indhold af ciclosporin i blodet.
Perikon er en potent induktor af CYP3A4, som også omsætter det immunsupprimerende middel ciclosporin. Dette vil medføre en større omstætning af ciclosporin og dermed en risiko for behandlingsvigt.
2. Ja, hvidløg hæmmer blodpladeaggregationen og bør seponeres mindst en uge før den planlagte operation, da der er set øget risiko for postoperativ blødning.
3. Både benzodiazepiner og valerianerod påvirker det GABAerge nervesystem, og der er dermed risiko for en farmakodynamisk interaktion med en forstærket sløvende effekt.
Ja, der kan ses abstinenser ved seponering efter lang tids brug, og han råder hende derfor til at trappe ud gradvist.
4. Echinacea (solhat) må sælges til indikationen forebyggelse af luftvejsinfektioner. Imidlertid må denne type naturlægemidler kun anvendes i maks. 4 uger, da det er velkendt, at den kan være levertoksisk.