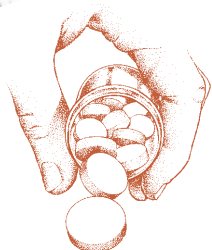


Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts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



Interaktion mellan tuberkulostatika och karbamazepin?

Hur kan man förvänta sig att tuberkulostatika (rifampicin och isoniazid) interagerar med karbamazepin? Finns det riktlinjer för hur behandlingen bör läggas upp?

En gravid kvinna har vid tuberkulintest utvecklat en kraftig reaktion och för att undvika infektion hos barnet vill man nu behandla kvinnan mot icke-verifierad tbc. Kvinnan behandlas med karbamazepin på grund av epilepsi efter tidigare skalltrauma.

Erik Eliasson/Ylva Böttiger, DRIC (Huddinge), april 2002, Drugline nr 19006

Riktlinjer för samtidig behandling med karbamazepin, rifampicin och isoniazid saknas i litteraturen, vilket är anmärkningsvärt. Rifampicin inducerar metabolismen av karbamazepin, och en 2,8-faldig ökning av karbamazepin clearance har rapporterats [1]. En motsvarande dosökning av karbamazepin skulle därför förefalla rimlig, men samtidig behandling med isoniazid är känd för att hämma elimineringen av karbamazepin, vilket medför ökade plasmakoncentrationer och ökad risk för karbamazepinbiverkningar [2, 3]. Isoniazid hämmar flera cytokrom P450-enzym, bland annat CYP3A4 och CYP2C19, som omsätter karbamazepin i levern [4]. Trots att rifampicin fungerar som en potent inducerare av samma enzymer [5], dvs ökar uttrycket och aktiviteten av enzymerna i levern, är det troligt att hämningen från isoniazid är mer betydelsefull och att den förväntade nettoeffekten är att plasmakoncentrationen av karbamazepin stiger. Det hela

komPLICERAS ytterligare av att metabolismen av isoniazid varierar på grund av genetisk polymorfism, där långsamma acetylerare av isoniazid sannolikt kan få mer påtaglig CYP-hämning och därför lättare drabbas av karbamazepinintoxikationsymtom. Det senare har beskrivits åtminstone för fenytoin som interagerar med isoniazid på samma sätt som karbamazepin [6].

Man rekommenderar att dosen av karbamazepin under samtidig behandling med isoniazid styrs av aktuella plasmakoncentrationsbestämningar [6]. Detta bör ske tätt inledningsvis med tanke på variationen i metabolism mellan individer; förslagsvis minst 2 gånger per vecka under de första 2–3 veckorna, och därefter glesare tills stabila plasmakoncentrationer uppnås, uppskattningsvis inom 1–2 månader efter inledd behandling.

Sammanfattningsvis riskerar karbamazepinkoncentrationen att öka vid samtidig behandling med isoniazid, och

täta kontroller av plasmavärdena av karbamazepin är nödvändiga under inledningen av behandlingen med tuberkulostatika.

Referenser

1. Drugline nr 16244 (år 1999).
2. Fass 2001.
3. Wright JM, Stokes EF, Sweeney VP. Isoniazid-induced carbamazepine toxicity and vice versa. *N Engl J Med* 1982;307:1325-7.
4. Wen X, Wang JS, Neuvonen PJ, Backman JT. Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P4501A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:799-804.
5. Rae JM, Johnson MD, Lippman ME, Flockhart DA. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Therap* 2001;299:849-57.
6. Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci* 1999;317:304-11.



Synpunkter eller kommentarer? Diskutera på korrespondensplats! Bidrag ställs till jan.lind@lakartidningen.se