

Interaktion möjlig mellan gurkmeja och takrolimus

?

Kan gurkmeja interagera med takrolimus och andra CYP3A4-substrat?

En 36-årig njurtransplanterad man som behandlades med takrolimus (Prograf), mykofenolatmofetil (CellCept), prednisolon, omeprazol och losartan (Cozaar) hade under flera månader blodnivåer av takrolimus som låg stabilt runt 6 ng/ml.

Efter att mannen besökt en vän som bjöd på en orientaliskt kryddad gryta med rikligt med gurkmeja steg takrolimuskoncentrationen till 27 ng/ml, och han uppvisade symtom på överdosering. Han hade ingen diarré eller infektion och visade ingen signifikant leverpåverkan.

Patienten nekade till bristande följsamhet, eller intag av hälsokostpreparat eller kosttillskott. Fortfarande två veckor efter händelsen låg takrolimuskoncentrationerna högre än tidigare, trots att han endast fick en tredjedel av tidigare underhållsdos. Först efter drygt tre veckor normaliserades dosbehovet.

SVAR: STAFFAN ROSENBORG, specialistläkare, Karolic (Stockholm), februari 2010
Drugline nr: 23989

Gurkmeja (*Curcuma longa*) och andra *Curcuma*-arter har, baserat på traditionell användning och djurstudier, påstås besitta ett flertal farmakologiska egenskaper (till exempel antitumorala, antiinflammatoriska och matsmältningbefrämjande) [1]. Föreslagna farmakologiska doser av gurkmeja är 1–3 g dagligen [1].

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 farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <<http://www.lic.nu>>.



Det kan inte uteslutas att gurkmeja kan interagera med takrolimus och andra CYP3A4-substrat.

Extrakt av gurkmeja har visats ha vissa farmakologiska egenskaper hos djur och i isolerade organ [2]. In vitro har metanolextrakt av gurkmeja visats kunna hämma det cytokrom P450-enzym som huvudsakligen omsätter takrolimus (CYP3A4): 50-procentig hämning (IC50) sågs vid 0,02 g extrakt/l [3]. Extraktionsmetoden gav ett utbyte på cirka 15 procent, varför 0,02 g extrakt/l motsvarar cirka 0,13 g gurkmejapulver/l. En tesked (5 ml) gurkmejapulver väger drygt 2 g, och det är därför inte omöjligt att uppnå sådana koncentrationer, åtminstone i tunn-tarmslumen, vid intag av en orientaliskt kryddad måltid.

Förstapassagemetabolismen av takrolimus är betydande med en biotillgänglighet på endast 20–25 procent [4], och därför är det möjligt att en hämning av CYP3A4 i tarmen kan medföra påtagligt ökad systemisk exponering för detta läkemedel.

En del av den låga biotillgängligheten förklaras också av att takrolimus är substrat för transportproteiner, bland annat P-glykoprotein. Eventuella effekter av gurkmeja på transportproteiner

har inte studerats.

I den ovan nämnda provrörsstudien kunde man också visa att exponering för gurkmejaextrakt resulterade i minskade mängder av CYP3A4-enzym i odlade leverceller medan mRNA-uttrycket var oförändrat. En gurkmejaorsakad hämning kan därför förväntas kvarstå i en eller flera veckor, eller till dess att cellerna hunnit uttrycka nytt CYP3A4-protein.

Takrolimus är ju ett utpräglat speciallistläkemedel, men CYP3A4 omsätter ett stort antal andra läkemedel, såsom makrolidantibiotika (erytromycin, klaritromycin), de flesta kalciumflödeshämmare (bland annat amlodipin, felodipin, nifedipin, diltiazem och verapamil), flera statiner (exempelvis simvastatin och atorvastatin) och ett flertal steroider (testosteron, östradiol, progesteron, hydrokortison och dexametason) [5]. Den beskrivna potentiella interaktionen kan därför ha stor betydelse även utanför transplantationsmedicinens begränsningar.

Som alltid är det dock svårt att extrapolera in vitro-fynd till förhållanden in vivo.

Sammanfattningsvis kan det inte uteslutas att ett förhållandevis högt dietärt intag eller påstådda farmakologiska doser av gurkmeja kan interagera med takrolimus och andra CYP3A4-substrat. I det aktuella fallet kan det heller inte uteslutas att andra faktorer kan ha spelat in.

REFERENSER

1. Gruenewald J, editor. PDR for herbal medicines. 3rd. ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004.
2. Sasaki Y, Goto H, Tohda C, Hatanaka F, Shibahara N, Shimada Y, et al. Effects of curcuma drugs on vasomotion in isolated rat aorta. *Biol Pharm Bull.* 2003;26(8):1135-43.
3. Hou XL, Takahashi K, Kinoshita N, Qiu F, Tanaka K, Komatsu K, et al. Possible inhibitory mechanism of Curcuma drugs on CYP3A4 in 1alpha,25 dihydroxyvitamin D3 treated Caco-2 cells. *Int J Pharm.* 2007;337(1-2):169-77.
4. Prograf. Produktresumé. Tillgängligt via: <http://www.fass.se>
5. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 drug interaction table. Indianapolis: Indiana University School of Medicine; 2007 [citerad 2010-02-23]. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>

Kommentera denna artikel på
Lakartidningen.se