

»Tysta« interaktioner missas ofta

Olika kombinationer av farmaka kan resultera i utebliven läkemedelseffekt



BUSTER MANNHEIMER, med dr, specialistläkare, sektionen för endokrinologi och diabetes, Karolinska institutet, Södersjukhuset, Stockholm buster.mannheimer@sodersjukhuset.se



ERIK ELIASSON, docent, överläkare, klinisk farmakologi, institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

Polyfarmaci är en klinisk realitet för många patienter. Den avspeglar i första hand möjligheten att behandla flertalet vanliga sjukdomar farmakologiskt, vilket blir särskilt tydligt hos äldre individer – samtidigt ökar risken för ogynnsamma läkemedelsinteraktioner [1, 2].

En viktig grupp av interaktioner är kopplade till enzymet cytochrom P450 2D6 (CYP2D6), som omsätter många psykofarmaka, betablockerare och opioidanalgetika. Man känner i dag till ett drygt 30-tal läkemedel som kraftigt hämmar CYP2D6-aktiviteten [3]. Detta kan medföra ackumulation och koncentrationsberoende biverkningar av andra läkemedel som är beroende av CYP2D6 för sin elimination.

Om det däremot gäller prekursorer som behöver aktiveras genom metabolism ökar i stället risken för utebliven behandlingseffekt. Det senare är möjligt mindre känt bland förskrivare och svårare att upptäcka i den kliniska vardagen.

Med tillgång till data i Socialstyrelsens nationella läkemedelsregister studerade vi i vilken utsträckning svenska läkare tar hänsyn till viktiga CYP2D6-beroende läkemedelsinteraktioner i sitt läkemedelsval [4]. I registret finns uppgifter på individnivå om alla uthämtade läkemedel som förskrivits på recept.

Under en 4-månadersperiod 2008 jämfördes individuell användning av läkemedel som omsätts av CYP2D6 mellan patienter som samtidigt förskrevs paroxetin eller fluoxetin (båda synnerligen effektiva hämmare av CYP2D6) och patienter som i stället använde de

alternativa SSRI-läkemedlen citalopram eller sertralin, vilka har mycket liten effekt på detta enzym [5].

Vi fann att användningen av tex metoprolol och donepezil (som elimineras genom CYP2D6) relaterat till användningen av de snarlika preparaten atenolol och rivastigmin (som elimineras renalt) var lägre hos patienter som sambehandlades med paroxetin eller fluoxetin än hos patienter som behandlades med citalopram eller sertralin. Här förefaller alltså läkemedelsvalet ha påverkats av interaktions- och biverkningsrisken för metoprolol och donepezil (framför allt bradykardi respektive gastrointestinala besvär).

Men då vi i stället studerade användningen av läkemedel som kräver metabolism aktivering via CYP2D6 och om det påverkade valet av SSRI fann vi – relaterat till snarlika preparat utan CYP2D6-beroende elimination – inga skillnader i användningsmönstret. Kodein, vars smärtlindrande effekt är avhängig en CYP2D6-medierad omvandling till morfin [6], användes i samma proportioner av patienter som behandlades med paroxetin eller fluoxetin som av patienter med sertralin- eller citaloprambehandling.

Dessutom förskrevs östrogenreceptorhämmaren tamoxifen, vars adjuvanta effekt vid bröstcancerbehandling beror på omsättning av tamoxifen till endoxifen genom CYP2D6 [7, 8], i samma proportioner tillsammans med paroxetin eller fluoxetin som tillsammans med sertralin eller citalopram [4].

Slutsatsen blir att läkare uppmärksammar interaktioner som ger, eller riskerar att ge, exponeringsberoende biverkningar. Däremot riskerar läkare att missa »tysta« interaktioner som leder till utebliven behandlingseffekt.

I sammanhanget bör poängteras att Läkemedelsverket nyligen uppmärksammat att protonpumpshämmare som omeprazol genom hämning av enzymet CYP2C19 kan störa bioaktiveringen och den kliniska effekten av antitrombosläkemedlet klopidogrel. Det råder dock ännu inte full konsensus om farmakologiska alternativ för att undvika denna

vanligt förekommande interaktion [9]. Studieresultat av förekomsten av läkemedelsinteraktioner [4, 10, 11] belyser behovet av adekvata elektroniska beslutsunderstöd som SFINX [12] som hjälp att identifiera viktiga läkemedelsinteraktioner.

Läkemedelstillverkarna och Läkemedelsverket har dock det primära ansvaret i sina roller som utformare respektive kvalitetskontrollanter att garantera fullständigheten i produktresumén (SPC-texten), som ligger till grund för forskrivarinformation i Fass. Fass varnar mycket riktigt för att kombinera kodein med paroxetin och fluoxetin [13]. Dessvärre lyser information om risken att kombinera tamoxifen med potenta hämmare av CYP2D6 med sin frånvaro, trots en alltmer övertygande evidens om de ogynnsamma effekterna av denna kombination [8, 14–17].

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** *Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Mannheimer B, Bahr CV, Pettersson H, Eliasson E. Impact of multiple inhibitors or substrates of cytochrome P450 2D6 on plasma risperidone levels in patients on polypharmacy. *Ther Drug Monit.* 2008;30(5):565–69.
- Mannheimer B, Wettermark B, Lundberg M, Pettersson H, Bahr CV, Eliasson E. Differences in adherence to drug label recommendations on metabolic interactions between commonly used drugs; important implications for future prescribing. *Br J Clin Pharmacol.* In Press.
- Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991; 41(1):23–6.
- Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):30–9.
- Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ.* 2010;340:c693.

■ sammanfattat

Läkemedelsinteraktioner bidrar till signifikant ohälsa hos patienter med många olika läkemedel.

Läkare förefaller ta viss hänsyn till läkemedelsinteraktioner som kan ge upphov till dosberoende biverkningar. »Tysta« interaktioner, dvs interaktioner som ökar risken för utebliven effekt, riskerar däremot att missas.