

Smärtbehandling till Waranbehandlad patient



Vad ska man välja för smärtlindring till ortopedpatienter som står på warfarin (Waran) då paracetamol inte räcker? Kan coxiber, dextropropoxifen, kodein eller nabumeton användas?

SVAR: ANNA NIKLASSON/LENNART ANDRÉN, LIV (Göteborg), mars 2005, Drugline nr 22398

Warfarin metaboliseras via isoenzymerna CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19. Proteinbindningsgraden för warfarin är hög [1]. Dessa faktorer gör att risken för interaktioner mellan warfarin och andra läkemedel är omfattande.

Generellt bör kombinationen av NSAID och peroral antikoagulantia undvikas, på grund av att NSAID påverkar trombocytfunktionen och därmed ökar blödningsrisken [1]. Coxiber kan vara ett alternativ till övriga NSAID-preparat, då coxiberna inte påverkar trombocytfunktionen i den utsträckning som NSAID gör. Man har dock påverkan på prostaglandinsyntesen, vilket kan ha betydelse för bl a slemhinneskyddet i magsäcken [2]. Endast ett fåtal små studier har utvärderat interaktionen mellan coxiber och warfarin [3]. Fynden från dessa studier har varit motstridiga. I studier på friska försökspersoner har man inte funnit någon förändring i protrombintid [2]. Hos framför allt äldre

patienter har man funnit ökning i protrombintid och uppkomst av blödning vid intag av celecoxib och warfarin samtidigt [2]. I en studie på 16 patienter fann man en signifikant ökning av INR (International Normalized Ratio) då patienterna intog rofecoxib och celecoxib tillsammans med warfarin [3]. Rekommendationen från denna studie är att INR-värdet bör monitoreras en gång per vecka under åtminstone de tre första veckorna. I Fass anges att allvarliga blödningar har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med warfarin och coxiber [1]. Läkemedelsverket har utkommit med ett observandum där man rekommenderar att patienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller etablerad hjärt-kärlsjukdom inte bör behandlas med coxiber [4].

Dextropropoxifen kan hämma warfarins metabolism och kan därigenom förstärka effekten av warfarin [2]. I Fass anges att kombinationen med dextropropoxifen och warfarin kan kräva dosanpassning [1]. Förstärkt effekt av warfarin har observerats i sju fall, där patienter behandlats med dextropropoxifen och paracetamol [2]. I en dubbelblind studie på 23 patienter som intog antikoagulantia (kumarolderivat, dock ej namngivna) och preparat innehållande endast dextropropoxifen såg man ingen förändring i protrombintid. I Läkemedelsverkets biverkningsregister finns ett antal interaktioner rapporterade mellan warfarin och preparat innehållande dextropropoxifen och paracetamol [5].

Det finns flera studier och fallrapporter som ger klart stöd för att paracetamol kan förstärka effekten av warfarin och eventuellt av andra orala antikoagulantia [6, 7]. Enstaka studier visar på frånvaro av interaktion, men de studier som visar på interaktion är dominerande. Mekanismen bakom denna interaktion är fortfarande okänd. Enstaka doser av paracetamol tycks inte påverka effekten av warfarin. Effekten av interaktionen mellan warfarin och paracetamol verkar öka med dosen paracetamol men kan uppträda redan vid doser på 1,5–2,0 gram dagligen i 5–7 dagar. Intensivare monitorering av INR bör ske vid in- och utsättning av underhållsbehandling

med paracetamol till patienter med warfarinbehandling.

Vid omfattande sökning efter interaktion mellan warfarin och kodein återfinns ingen information om interaktion mellan dessa. Inte heller vid sökning på morfin och warfarin återfinns någon information om interaktioner. Kodein metaboliseras till viss grad i levern av CYP2D6 och CYP3A [1].

Tramadol är ett centralt verkande analgetikum som har effekt på opioidreceptorer, men även en viss aktivitet på noradrenerg- och serotonerg nervsignaler [1]. Inga kliniska studier har återfunnit vad gäller tramadol och interaktioner med warfarin. Dock finns flera fallrapporter publicerade om ökat INR hos patienter som intagit tramadol och warfarin samtidigt. I en studie från 2004 har man analyserat de fall som rapporterats till Läkemedelsverkets biverkningsregister [8]. Från 1995, då tramadol registrerades, till 2003 hade 17 rapporter inkommit till Läkemedelsverket om interaktion mellan tramadol och warfarin som lett till ett ökat INR. Mekanismen bakom denna interaktion är ej ännu fullständigt kartlagd, men man tror i denna artikel att interaktionen kan ha att göra med patientens CYP2D6 aktivitet. Tramadol bryts ner via CYP2D6 och CYP3A4. De patienter som har nedsatt förmåga att bryta ner tramadol över CYP2D6 får högre plasmakoncentrationer av tramadol, och nedbrytningen sker via CYP3A4 istället. En av warfarins metaboliska vägar går även den över CYP3A4, vilket skulle kunna vara orsaken till interaktion mellan tramadol och warfarin. Hos den europeiska befolkningen är mellan 5 och 10 procent långsamma metaboliserare av CYP2D6 [9]. Vid samtidig användning av tramadol och warfarin bör patienternas INR-värde monitoreras.

Två mindre studier har visat att nabumeton tycks interagera med warfarin i mindre utsträckning än andra NSAID, då nabumeton verkar ha mindre effekt på trombocyttaggregation och orsaka färre gastriska erosioner än andra NSAID [2, 10]. Dock har nabumeton hög affinitet till proteiner, vilket teoretiskt kan leda till bortträngning av andra läkeme-

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

del, inklusive warfarin, från deras bindningsställe. I Fass anges att Relifex inte interagerar med warfarin, men att man trots detta bör iaktta försiktighet vid kombination av dessa substanser [1]. I studier på friska frivilliga och patienter har man inte sett någon effekt på warfarinbehandlingen med samtidigt intag av nabumeton [2]. En fallrapport finns dock publicerad där en patient fått ett ökat INR-värde. Patienten fick efter några dagars bruk av warfarin och nabumeton en blödning i knäleden. Warfarin sattes ut och patienten förbättrades.

Baserat på den information som finns i dag är det inte helt enkelt att rekommendera smärtbehandling till patienter som står på warfarin. Avseende interaktion framstår kodein som det bästa alternativet. Vid användning av preparat som innehåller både kodein och paracetamol bör dosen hållas så låg som möjligt, med tanke på innehållet av paracetamol.

REFERENSER

- Fass.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. <http://www.fass.se> (2005-03-16).
- Stockley IH. Drug interactions. 6th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2002.
- Schaefer MG, Plowman BK, Morreale AP, Egan M. Interaction of rofecoxib and celecoxib with warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1319-23.
- Sammanfattning av rekommendationer för användning av coxiber och andra NSAID. Observationer från Läkemedelsverket (2004-12-23). Tillgänglig via: www.mpa.se
- Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister, 2005-03-29).
- Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Simoneau G, Mazoyer E, Bal dit Sollier C, et al. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(3):371-4.
- Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279(9):657-62.
- Hedenmalm K, Lindh JD, Säwe J, Rane A. Increased liability of tramadol-warfarin interaction in individuals with mutations in the cytochrome P4502D6 gene. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:369-72.
- Micromedex: Tramadol, Drugdex Drug Evaluations, Micromedex Healthcare Series, Thomson Greenwood Village, Colorado: Micromedex, (2005-03-15).
- Hilleman DE, Mohiuddin SM, Lucas BD. Nonsteroidal antiinflammatory drug use in patients receiving warfarin: emphasis on nabumetone. *Am J Med* 1993; 95 (Suppl 2A):30S-34S.

Citalopram och tinnitus



Kan citalopram orsaka tinnitus? Hur ser det ut för övriga SSRI?

Frågan gäller en patient med behov av antidepressiv behandling. Patienten har sedan tidigare tinnitus, och vill ej använda läkemedel som kan orsaka tinnitus.

SVAR: ÅSA KINDSTEDT/LENNART ANDRÉN, LIV (Göteborg), november 2004, Drugline nr 22193

I Fass finns tinnitus upptaget som antingen mindre vanlig (1/100–1/1 000) eller sällsynt (mindre än 1/1 000) biverkan för de selektiva serotoninåterupptagshämmarna (SSRI) citalopram, paroxetin och sertralin [1]. Däremot finns tinnitus inte nämnt som biverkan för escitalopram, fluoxetin och fluvoxamin. Escitalopram är den aktiva enantiomeren av citalopram och verkar således på samma sätt [2].

I Läkemedelsverkets biverkningsregister finns rapporter om tinnitus för samtliga ovan nämnda SSRI med undantag av escitalopram [3]. Antal tinnitusrapporter som bedömts ha möjligt samband med misstänkt SSRI, i förhållande till totala antalet rapporter för läkemedlet, är högst för paroxetin (1,7 procent) och lägst för fluvoxamin (0,5 procent) och escitalopram (0 procent). För escitalopram, som godkändes 2001, har dock endast 50 biverkningsrapporter inkommit hittills.

Vid sökning i Medline återfinns en fallrapport som berör venlafaxin (som inte bara hämmar serotoninåterupptaget, utan även återupptaget av noradrenalin och dopamin) och tinnitus [4]. En 58-årig man fick tinnitus efter tre veckors behandling med venlafaxin 37,5 mg två gånger dagligen. Venlafaxin sattes ut, och hans tinnitus försvann efter en vecka. Då venlafaxin återinsattes återkom besvären med tinnitus.

Det förekommer även publikationer som berör SSRI vid behandling av tinnitusbesvär [5-8]. Tre patienter rapporteras ha fått 10 mg fluoxetin dagligen för att behandla tinnitus [5]. Inom en vecka hade alla patienternas tinnitus försvunnit. En kvinna med depression och tin-

nitus behandlades med tricykliskt antidepressivum (imipramin) utan tillfredsställande resultat [6]. Imipramin sattes gradvis ut och ersattes av paroxetin. Inom åtta veckor förbättrades patienten och tinnitusbesvären försvann.

I ett par mindre, retrospektiva studier har data samlats in från patienter behandlade vid tinnitusklinikerna i Oregon under perioderna 1994–1997 samt 1996–2002 [7, 8]. Patienterna fick svara på frågor om tinnitus och depression. Författarna konkluderar att depression var mer vanligt förekommande i studiegruppen än i normalpopulationen och att upplevelsen av tinnitusbesvären var mindre i gruppen patienter som inte var deprimerade än bland dem som var deprimerade. Det konstateras att behandling av förekommande depression hos tinnituspatienter inte minskar intensiteten, men däremot förbättrar patientens förmåga att leva med tinnitus [7]. Författarna diskuterar kring kopplingen mellan tinnitus och depression [7, 8]. Tinnitus kan möjligen upplevas mer påtaglig vid depression eller så kan tinnitus möjligen bidra till utvecklandet av en depression. Även rapporter om tinnitus som biverkan till följd av behandling med antidepressiva läkemedel omnämns i artiklarna.

Tinnitus finns således rapporterat för de flesta av SSRI-preparaten i Fass och Läkemedelsverkets biverkningsregister. Det finns även publikationer som tar upp sambandet tinnitus och depression och att bra depressionsbehandling även kan avhjälpa problem med tinnitus.

REFERENSER

- Fass 2004.
- ApoNet (Apotekets intranät, 2004-12-13).
- Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister, 2004-12-08).
- Ahmad S. Venlafaxine and severe tinnitus. *Am Fam Physician* 1995;51:1830.
- Shemen L. Fluoxetine for treatment of tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:421.
- Christensen RC. Paroxetin in the treatment of tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 25:436-8.
- Folmer RL, Shi YB. SSRI use by tinnitus patients: interactions between depression and tinnitus severity. *Ear Nose Throat J* 2004;83:107-17.
- Folmer RL, Griest SE, Meikle MB, Martin WH. Tinnitus severity, loudness and depression. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:48-51.