

LÆGEMIDDELIN

Med al den fokus på interaktioner er det vigtigt, at vi på apoteket er der til at guide patienterne. Men hvad er egentlig den videnskabelige basis for al denne snak om interaktioner? Det ser vi nærmere på i denne artikel.

Af cand.pharm., ph.d. Anton Pottegård og professor, dr.med. Jesper Hallas. Fotos: Colourbox.

Når der tales for vigtigheden af et fagligt stærkt apoteksvæsen er et af de hyppigst brugte argumenter, at vi kan være med til at forhindre lægemiddelinteraktioner. Det er desuden – ikke overraskende – noget, som optager mange patienter. Det lyder også vældig farligt, for hvem har lyst til at have en uønsket kemisk reaktion i egen krop?

Med al den fokus på interaktioner er det vigtigt, at vi er der til at guide patienterne. Men det er vanskeligt. Litteraturen om interaktioner synes nærmest uendelig, og når alt kommer til alt, er der faktisk langt imellem, at vi møder patienter, som er blevet alvorligt syge af interaktioner.

Så hvad er egentlig den videnskabelige basis for al denne snak om interaktioner?

Hvad er en interaktion?

Interaktioner kan formelt defineres ved, at effekten af ét lægemiddel påvirkes af tilstedeværelsen af et andet. Der er altid tale om større eller mindre effekt, for eksempel kraftigere blodfortyndende virkning, flere bivirkninger til antipsykotika eller dårligere beskyttelse af p-piller. Der findes ikke eksempler på nye effekter, det vil sige, at kombinationen af lægemidler giver virkninger, som ingen af lægemidlerne kan give hver for sig.

Interaktioner kan inddeles i to grupper: Farmakokinetiske og farmakodynamiske.

Ved en farmakokinetisk interaktion, som er de mest hyppige, påvirker det ene lægemiddel mængden af det andet. Dette kan ske på fire forskellige måder: Det ene lægemiddel kan ændre, hvor meget af det andet lægemiddel, der optages i kroppen (absorption), hvordan det fordeles i kroppen (distribution), hvor hurtigt det omdannes (metabolisme), eller hvor hurtigt det udskilles (ekskretion).

Farmakodynamiske interaktioner betyder, at det ene lægemiddel ændrer effekten af det andet lægemiddel, men uden at ændre på mængden. For eksempel kan brug af NSAID i sig selv give maveblødning, men denne risiko er markant større hos folk, der også tager SSRI. Hverken NSAID- eller SSRI-mængden øges ved, at de gives samtidig, det vil sige, SSRI og





TERAKTIONER

NSAID udviser en farmakodynamisk interaktion. Effekten skyldes formentlig, at SSRI gør blodpladerne mere følsomme over for den blodfortyndende effekt af NSAID.

Mange lægemiddelinteraktioner sker i leveren. De fleste lægemidler inaktiveres ved at undergå en behandling i leveren i det enzymesystem, der benævnes CYP. Der er temmelig mange forskellige CYP-enzymmer, og hvilke af dem, der påvirker hvilke lægemidler, er overordentlig kompliceret.

Grunden til, at disse CYP-enzymmer er relevante for lægemiddelinteraktioner, er, at nogle af dem kan hæmmes af lægemidler. Hvis et CYP-enzym, der er ansvarligt for inaktivering af ét lægemiddel, hæmmes af et andet lægemiddel, vil man normalt se en farmakokinetisk interaktion mellem de to lægemidler.

Hvis det pågældende CYP-enzym var det eneste enzym til at omdanne det første lægemiddel, kan en sådan interaktion være overordentlig stærk. Visse lægemidler kan også få leveren til at danne mere af enkelte CYP-enzymmer. For eksempel vil brug af naturlægemidlet perikon medføre, at der dannes mere af CYP-enzymet 3A4, hvilket gør, at leveren bliver hurtigere til at

nedbryde hormoner fra p-piller. Derfor risikerer kvinder, der bruger begge dele at være utilstrækkeligt beskyttede mod graviditet.

Benene solidt plantet – i den blå luft?

Desværre er der overordentlig mange påståede interaktioner, som helt mangler rod i den kliniske virkelighed. De er opstået ved, at man bag et skrivebord har teoretiseret sig frem til, at der må være et problem ved at blande to lægemidler, men uden at dette problem er set hos patienter i virkeligheden.

Et godt eksempel er en påstået interaktion mellem binyrebarkhormon (for eksempel prednisolon) og vanddrivende (for eksempel furosemid), som i nogle opslagsværker hævdes at kunne give særlig udtalt kaliummangel (en kendt bivirkning til furosemid). Denne interaktion kan i princippet begrundes ud fra viden om binyrebarkhormoners og vanddrivende midlers effekt, men der er ingen observationer, der faktisk viser, at personer, der får binyrebarkhormon, har større tendens til at få kaliummangel ved vanddrivende behandling end personer,

som ikke får binyrebarkhormon. Der er altså reelt ikke tale om en interaktion.



Et andet godt eksempel er den påståede interaktion mellem jern- og calciumtilskud. Det er begrundet ud fra nogle studier på raske, hvor man ganske vist kan påvise et fald i jernabsorption, hvis tilskuddene gives samtidigt. Disse forskelle er imidlertid relativt små, særligt sammenlignet med de meget høje doser af jern man får, når man tager tilskud. Det er således aldrig vist, at risikoen for at få jernmangel rent faktisk øges, hvis man også tager kalk. Man kan også med en vis ret mene, at hvis naturen var således indrettet, at man fik betydende forringet jernabsorption ved at få calcium samtidig, så skulle vi sortere vores mad i jern- og calciumkilder og spise de to dele separat. Det er naturligvis noget sludder – man får ikke mindre ud af en bøf ved at hælde flødesovs på.

Denne tendens til at tage tilfældige, tvivlsomme interaktioner alvorligt viser sig også ved en betydelig uoverensstemmelse mellem forskellige opslagsværker. En amerikansk undersøgelse viste således, at ud af 406 "alvorlige interaktioner", som var nævnt i mindst et af fire store opslagsværker, var der kun 9, som gik igen i alle fire.

Interaktioner der batter

Hvis man selv skal vurdere en mulig interaktion, kan man opstille nogle krav, som skal overholdes, for at den kan antages at have klinisk betydning. Vi foreslår, at man som minimum skal have to (gerne flere) af nedenstående fire kriterier opfyldt:

- 1) Lægemidlet skal have et snævert terapeutisk interval, det vil sige, der skal være kort afstand mellem for lidt og for meget lægemiddel.
 - 2) Der skal være drastiske konsekvenser ved at få for lidt eller for meget af lægemidlet.
 - 3) Lægemidlet skal omdannes i leveren, og det er særlig kritisk, hvis det kun er ét eller få leverenzymmer, der står for omdannelsen.
 - 4) Interaktionen skal være beskrevet i mere end én kilde.
- Stort set alle interaktioner, der involverer warfarin (Marevan), opfylder alle disse fire kriterier. Marevan er et af de farligste lægemidler til almindeligt brug, og selv beskedne dosisjusteringer kan føre til blødninger, hvis man får for meget, eller blodpropper, hvis man får for lidt. Det omsættes primært gennem et enkelt CYP-enzym. Hvis man vil prioritere sin indsats

for at lære om interaktioner, er de, der involverer blodfortyndende midler, et virkelig godt sted at starte.

Vær kritisk

Når vi skal besvare spørgsmålet: Interaktioner – fup eller fakta?, må svaret blive et rungende "begge dele". Der findes vigtige interaktioner, og det kan i visse sjældne situationer være livsreddende at gøre opmærksom på dem.

På den anden side er der ingen tvivl om, at emnet har fået langt større opmærksomhed, end det fortjener, ikke mindst fra farmaceutisk side. Mange interaktioner er udelukkende teoretisk funderede og savner dokumentation.

Man kan hurtigt gøre sig upopulær ved ustandselig at gøre opmærksom på interaktionsproblemer, som ikke har nogen betydning eller måske ligefrem er helt uden bund i virkeligheden. Måske kan man ligefrem gøre ubodelig skade ved at standse en velbegrunderet behandling med baggrund i en ligegyldig interaktion. Man skal altså være kritisk over for påståede interaktioner.

INTERAKTIONSDATABASEN.DK

Interaktionsdatabasen.dk er et online opslagsværk, der indeholder viden om lægemiddelinteraktioner, og som revideres løbende med baggrund i den nyeste videnskabelige litteratur.

Databasens store styrke er, at der både er taget stilling til vigtigheden og dokumentationsgraden for de enkelte interaktioner.

Når man laver et opslag på Interaktionsdatabasen, bør man altid læse hele teksten og ikke blot lade sig guide af konklusionen. Særligt vigtigt kan man nederst på siden finde et kort resumé af den litteratur, der ligger til grund for konklusionen. Dette bør man altid læse, da det giver en langt bedre fornemmelse af, hvor alvorligt man skal tage den enkelte interaktion.

Hjemmesiden findes også i en næsten identisk version, som er mere patientrettet på Medicinkombination.dk.

