

Klinisk relevante psykofarmakologiske interaktioner

Generelt

- Der findes både *farmakokinetiske* og *farmakodynamiske* interaktioner:

Farmakokinetiske interaktioner defineres som påvirkninger der ændrer koncentrationen af et eller flere lægemidler, eksempelvis rygning som ved induktion af CYP1A2 reducerer koncentrationen af clozapin.

Farmakodynamiske interaktioner defineres som ændringer i lægemidlers virkninger eller bivirkninger uafhængigt af koncentrationsændringer, eksempelvis øget sedation ved kombinationen af benzodiazepiner og alkohol.

- Hvorvidt en interaktion er klinisk relevant, beror på patientens symptomer og bivirkninger, samt hvor smalt lægemidlets terapeutiske index er. De fleste interaktioner kan afhjælpes ved dosisjustering.
- Nogle lægemidler nedbrydes via flere forskellige CYP-enzymers eller andre metaboliseringsveje, hvilket mindsker risikoen for interaktioner, fx nedbrydes ziprasidon primært af aldehyd oxidase hvilket i dette tilfælde mindsker betydningen af CYP3A4.
- Visse lægemidler udskilles renalt, fx amisulprid, paliperidon og lithium, hvorved risikoen for interaktioner grundet leveromsætning undgås.

Oversigt over de mest klinisk relevante CYP enzymer

Enzym	Substrat *		Induktor	Inhibitor
	(listen er ikke udtømmende)		(medfører ↓ konc. af substrat)	(medfører ↑ konc. af substrat)
CYP1A2	Amitriptylin Clomipramin Clozapin Haloperidol	Imipramin Koffein Olanzapin Propranolol	Tobaksrygning Omeprazol	Ciprofloxacin Fluvoxamin**
CYP2D6 ***	Amitriptylin Aripiprazol Clomipramin Clozapin Fluoxetin Haloperidol Imipramin Nortriptylin	Olanzapin Paroxetin Perphenazin Risperidon Sertindol Tramadol Venlafaxin Zuclopenthixol		Bupropion Duloxetin Fluoxetin** Paroxetin** Terbinafin
CYP3A4	Alprazolam Amlodipin Aripiprazol Clozapin Diazepam HIV antivirale	Methadon Quetiapin Sertindol Verapamil Ziprasidon	Carbamazepin HIV antivirale Oxcarbazepin Perikum Phenobarbital	Clarithromycin Erythromycin Grapefrugtkoncentrat HIV antivirale Itraconazol Ketoconazol

* Flere substrater på samme enzymssystem kan føre til øget S-koncentration af substraterne, men det kræver at mængden af substrat overstiger enzymets kapacitet. Sådanne interaktioner er dog sjældent af klinisk relevans.

** Særlig potente hæmmere. Ved behandling med flere lægemidler bør alternativer overvejes.

*** CYP2D6 har genetiske variationer: 7 % af den danske befolkning har nedsat kapacitet, og mindre end 1% har genduplikationer som fører til øget aktivitet.

www.interaktionsdatabasen.dk

www.interaktionsdatabasen.dk er en online søgemaskine der oplyser om alle kendte interaktioner for ét valgt præparat eller kombinationen af flere præparater. Databasen inkluderer lægemidler, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler og grapefrugtjuice. Interaktionsdatabasen.dk er udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen.

Lithiuminteraktioner

Lithium udskilles udelukkende renalt, hvorfor lithiumkoncentrationen påvirkes af stoffer, som hæmmer den renale clearance. Følgende kan medføre øget S-lithium-koncentration:

- ACE-hæmmere
- Dehydrering
- Metronidazol
- NSAID
- Thiazid-diuretika

Samtidig behandling med antipsykotika og lithium kan øge risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger.

Tobaksrygning

- Tobaksrygning inducerer CYP1A2, hvilket medfører nedsat koncentration af enzymets substrater. Induktionen skyldes ikke nikotin men polyaromatiske carbonforbindelser.
- CYP1A2 er maksimalt induceret allerede ved ca. 5-10 cigaretter dagligt.
- *Substitutionsbehandling med nikotinpræparater medfører ikke denne interaktion, hvorfor rygeafvæning ved hjælp af nikotinpræparater kan resultere i en koncentrationsøgning af enzymets substrater.*
- Rygestop under clozapinbehandling kan medføre livstruende koncentrationsøgninger, hvorfor tæt monitorering og evt. dosisreduktion den første måned efter rygestoppet er nødvendig.
- Bupropion, som anvendes ved rygeophør, er en CYP2D6-inhibitor og kan dermed føre til øget koncentration af substrater for CYP2D6.

Andre klinisk relevante interaktioner

Carbamazepin	Behandling medfører ofte kliniske relevante interaktioner, grundet induktion af flere CYP enzymsystemer. Ved kombinationsbehandling bør alternativer til carbamazepin overvejes.
Irreversible MAO-hæmmere	Behandling med andre antidepressiva og sympatomimetika (fx adrenalin, amfetamin, dopamin, levodopa, noradrenalin) samt midler med CNS-deprimerende virkning (fx barbiturater, alkohol) bør undgås. Samtidig indtagelse af fødevarer med højt indhold af tryptophan eller tyramin fx ost, vin, øl, lever samt store mængder koffein bør undgås.
Lamotrigin + Valproat	Valproat øger koncentrationen af lamotrigin, hvorfor langsommere optrapning og halvering af dosis tilrådes. Lamotrigin reducerer S-koncentrationen af valproat hvorfor valproatdosis evt. bør øges.
Antabus	Alkohol-Antabus®-reaktionen hæmmes af antihistaminer (inkl. stoffer med antihistaminerg virkning, fx levomepromazin, quetiapin, chlorprothixen). Optagelsen af Antabus® hæmmes ved samtidig indtagelse af syreneutraliserende stoffer, fx Alminox®.
Antipsykotika + Benzodiazepiner	Samtidig behandling med benzodiazepiner og sederende antipsykotika øger risikoen for respirationsdepression.

