

## Legemidler i praksis

# P-piller kan påvirke metabolismen av andre legemidler

Det er velkjent at metabolismen og dermed den antikonceptive effekten av p-piller kan påvirkes av andre legemidler. I de siste årene er det publisert en rekke artikler som viser at etinyløstradiol, som er østrogenkomponenten i p-piller, selv kan indusere eller hemme metabolismen av flere andre legemidler, bl.a. benzodiazepiner, lamotrigin, ciklosporin A og morfin. Noen av disse interaksjonene må anses som klinisk relevante.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Arne Reimers

arne.reimers@legemidler.no  
Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

Basert på spørreundersøkelser og salgstall av p-piller i Norge i 2002 antar man at 225 000 eller 20 % av fertile norske kvinner (i aldersgruppen 15–49 år) bruker p-piller (1, 2). Som for andre legemidler finnes det også for p-piller interaksjoner som kan være av klinisk betydning. Det er velkjent at enzyminduserende legemidler som karbamazepin, fenobarbital og rifampicin øker metabolismen av etinyløstradiol, østrogenkomponenten i p-piller. Denne interaksjonen medfører lavere konsentrasjon av etinyløstradiol, noe som kan gi gjennombruddsblødninger og nedsatt graviditetsbeskyttelse. Det er mindre kjent at det også finnes dokumentasjon for at p-piller selv kan påvirke effekten av andre legemidler (3).

### Effekter av etinyløstradiol på leverenzymene

I leveren metaboliseres legemidler hovedsakelig via oksidering gjennom cytokrom P-450-systemet (CYP-systemet) og/eller kobling med glukuronsyre gjennom uridindifosfatglukuronyltransferase (UGT, noen ganger forkortet UDPGT) (fig 1). CYP-systemet består av mange isoenzymer, hvorav

CYP1A2, CYP3A4 og CYP2D6 er viktigst (4). Det finnes også flere UGT-isoenzymer. Mens metabolismen av etinyløstradiol er avhengig av bare noen få isoenzymer, påvirker etinyløstradiol selv et langt større antall isoenzymer. Det foreligger dokumentasjon for at aktiviteten til mange CYP-isoenzymer hemmes av etinyløstradiol, mens aktiviteten til UGT1A1 og 1A4 induseres, altså økes (5–11).

### Legemidler som påvirkes av etinyløstradiol

Nedenfor er det gjengitt data som viser at metabolismen av legemidler kan påvirkes av p-piller. I noen tilfeller dreier det seg bare om enkeltkasuistikker, i andre tilfeller om systematiske studier. Ikke alle de oppførte interaksjonene kan derfor anses som etablert.

#### Acetylsalisylsyre

P-pillebrukere metaboliserer acetylsalisylsyre 1,5 ganger raskere enn kvinner som ikke bruker p-piller (12). Selv om det er lite sannsynlig, kan dette hos noen pasienter likevel gi behov for høyere doser, f.eks. ved migrene.

#### Amitriptylin

Den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen hos p-pillebrukere var nesten dobbelt så høy som hos kontrollpasienter (13). Dette vil trolig medføre økt risiko for bivirkninger hos noen pasienter.

#### Benzodiazepiner

I en studie var metabolismen til oksazepam og lorazepam henholdsvis 3,5 og fem ganger høyere hos kvinner som tok p-piller (14). I en annen studie var den CYP-formidlede metabolismen til alprazolam signifikant langsommere hos p-pillebrukere (15). Andre studier viser at også metabolismen til diazepam og nitrazepam hemmes (16, 17). Mens det i de fleste tilfeller dreier seg om forandringer i størrelsesorden 25–30 %, noe som neppe vil gi kliniske konsekvenser, er forandringen i oksazepam-metabolismen så stor at man må anse den som klinisk signifikant.

#### Bupropion

Bruk av p-piller reduserer den CYP2B6-formidlede hydroksyleringen av bupropion med 31 % (7). En reduksjon av metabolismen i denne størrelsesorden er innenfor den normale biologiske variasjonen og vil neppe få klinisk betydning.

#### Ciklosporin

I tre tilfeller er det rapportert en betydelig økning i serumkonsentrasjonen av ciklosporin, i en av dem omtrent en fordobling. I to tilfeller viste pasientene klare tegn til hepatotoksisitet (18–20). På grunn av faren for eventuell nefrotoksisitet kan det derfor være grunn til å følge opp med ekstra serumkonsentrasjonsmålinger hos kvinner som begynner eller slutter med p-piller.

#### Fibrater

Metabolismen til klofibrat, som ikke lenger foreskrives så ofte, var 1,5 ganger raskere hos kvinner som brukte p-piller enn hos kvinner som ikke brukte dem. Forfatterne tolker at dette skyldes industert glukuronidering (21). Det er fullt mulig at en slik forandring kan ha kliniske konsekvenser. Siden man ikke kan utelukke en klasseeffekt, bør man også være forsiktig med andre fibrater som bezafibrat og gemfibrozil.

#### Klorpromazin

En pasient som ble behandlet med klorpromazin, fikk uttalte ekstrapyramidale bivirkninger fire dager etter oppstart med p-piller. Serumkonsentrasjonen av klorpromazin var da omtrent seks ganger høyere enn tidligere (22). En så stor forandring ser man sjelden utelukkende som en følge av en legemiddelinteraksjon, og man må derfor anta at en eller annen form for uregelmessig inntak kan ha vært med i bildet.

#### Klozapin

I en studie var serumkonsentrasjonen av klozapin 1,5 ganger høyere ved samtidig bruk av p-piller (23). Klozapin viser uansett stor interindividuell variabilitet i konsentrasjons-/doseforhold, men det kan likevel ikke

### ! Hovedbudskap

- P-piller kan påvirke metabolismen av andre legemidler på forskjellige måter og i ulik grad
- P-piller ser ut til å hemme aktiviteten til cytokromenzymene og å øke aktiviteten til glukuroniderende enzymer
- Noen interaksjoner er klinisk relevante og vil medføre behov for dosejustering
- Ved vurdering av serumkonsentrasjonsmålinger er det viktig å vite om pasienten samtidig bruker p-pille

og en økning i serumkonsentrasjonen på 35 % vil øke risikoen for bivirkninger.

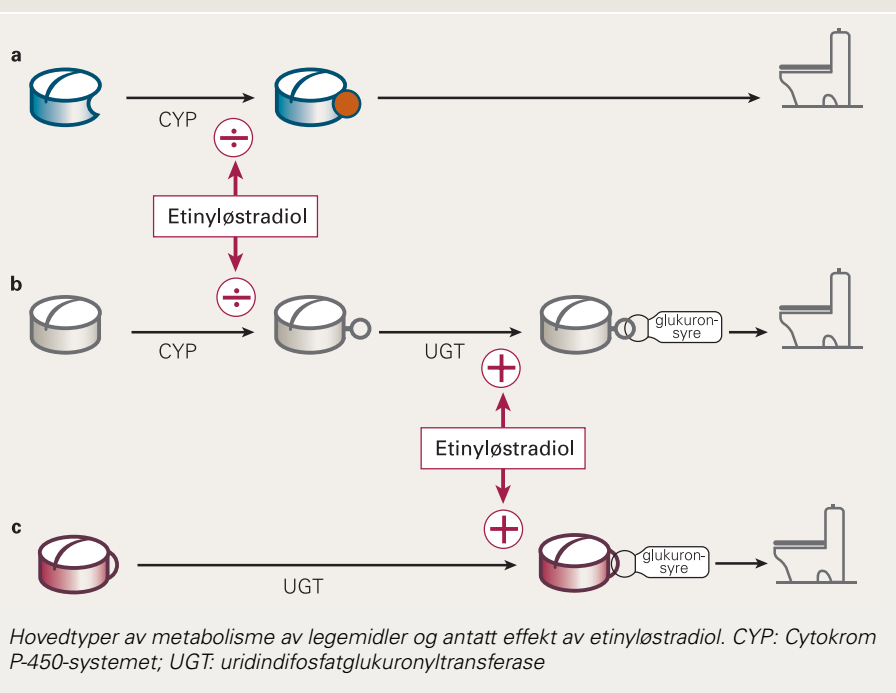
### Konklusjon

P-piller kan påvirke metabolismen av andre legemidler på forskjellige måter. Dokumentasjonen i mange av rapportene er usikker, men i noen tilfeller (lamotrigin, cyklosporin, benzodiazepiner, prednisolon) er det liten tvil om at interaksjonen med p-piller vil kreve dosejustering. Serumkonsentrasjonsmålinger er en del av kvalitetskontrollen av den farmakologiske delen av behandlingen. Det er derfor også viktig for laboratoriets vurdering av prøvesvaret at det alltid angis på rekvisisjonen om pasienten bruker p-piller, helst med preparatnavn. Det er et kjent fenomen at mange kvinner ikke forteller om de bruker andre legemidler, fordi de ikke anser p-piller som et «ordentlig» legemiddel. Det er derfor nyttig å spørre pasienten eksplisitt om hun bruker p-piller.

### Litteratur

1. <http://www.legemiddelforbruk.no/dok/ATCHovedgruppe.htm> (11.12. 2003).
2. Skjeldstad FE. Choice of contraceptive modality by women in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 48–52.
3. Shenfield GM. Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Safety* 1993; 9: 21–37.
4. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.
5. Laine K, Yasar U, Widen J et al. A screening study on the liability of eight different female sex steroids to inhibit CYP2C9, 2C19 and 3A4 activities in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93: 77–81.
6. Palovaara S, Tybring G, Laine K. The effect of ethinylestradiol and levonorgestrel on the CYP2C19-mediated metabolism of omeprazole in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 232–7.
7. Palovaara S, Pelkonen O, Uusitalo J et al. Inhibition of cytochrome P450 2B6 activity by hormone replacement therapy and oral contraceptive as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 326–33.
8. Ebner T, Rimmel RP, Burchell B. Human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase catalyzes the glucuronidation of ethinylestradiol. *Mol Pharmacol* 1993; 43: 649–54.
9. Tamminga WJ, Werner J, Oosterhuis B et al. CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: Indications for oral contraceptive-related gender differences. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 177–84.
10. Hägg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 169–73.
11. Yamazaki H, Shaw PM, Guengerich FP et al. Roles of cytochromes P450 1A2 and 3A4 in the oxidation of estradiol and estrone in human liver. *Chem Res Toxicol* 1998; 11: 659–65.
12. Miners JO, Grgurinovich N, Whitehead AG et al. Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 135–42.
13. Edelbrock PM, Zitman FG, Knoppert-van der Klein EAM et al. Therapeutic drug monitoring av amitriptyline: impact of age, smoking and contraceptives on drug and metabolic levels in bulimic women. *Clin Chim Acta* 1987; 165: 177–87.
14. Patwardhan RV, Mitchell MC, Johnson RF et al. Differential effects of oral contraceptive steroids on the metabolism of benzodiazepines. *Hepatology* 1983; 3: 248–53.

Figur 1



utelukkes at en slik forandring kan indusere bivirkninger og nødvendiggjøre dosereduksjon, spesielt hos pasienter med en serumkonsentrasjon som allerede ligger i den øvre delen av referanseområdet.

### Koffein

Koffein brukes sjelden som legemiddel, men har en rekke ønskede og uønskede farmakologiske effekter, slik som sentral stimulering, økt diurese, takykardi, blodtrykksstigning, hodepine etc. P-piller hemmer den CYP1A2-medierte metabolismen av koffein, noe som kan føre til en fordobling av serumkonsentrasjonen (24–26) og dermed forsterke både koffeinets ønskede og uønskede virkninger. For eksempel kan hodepine etter oppstart med p-piller muligens like gjerne skyldes en forsterket effekt av koffein som p-pillen i seg selv.

### Lamotrigin

Kliniske studier har vist at serumkonsentrasjonen av lamotrigin omtrent halveres hos pasienter som bruker p-piller (27). Siden lamotrigin brukes av pasienter med epilepsi eller med bipolar lidelse kan dette ha alvorlige konsekvenser. Dosejustering av lamotrigin er nødvendig.

### Morfin

Kvinner som bruker p-piller, bryter ned morfin omtrent dobbelt så raskt som kvinner som ikke bruker p-piller (28). Det er uklart om dette vil gi endret klinisk effekt, men man bør regne med økt morfinbehov.

### Metoprolol

I en studie med 100 kvinner økte plasmakonsentrasjonen med 50 % hos p-pillebruke-

re (29). Hos enkelte pasienter må man derfor regne med bivirkninger som krever dosejustering.

### Omeprazol

Metabolismen er omtrent 40 % langsommere hos p-pillebrukere (6). En forandring i denne størrelsesorden vil neppe få kliniske konsekvenser.

### Paracetamol

Paracetamol utskilles 1,5 ganger raskere av kvinner som bruker p-piller (30, 31). Dette skyldes økt glukuronidering. Vanligvis doseres paracetamol etter behov. Denne interaksjonen er derfor i utgangspunktet ikke kritisk.

### Propranolol

Metaboliseringen via glukuronidering av propranolol var 1,7 ganger raskere hos ni unge kvinner etter at de tok etinyløstradiol (32). Dette vil neppe gi kliniske konsekvenser.

### Prednisolon

Sammenliknet med kontrollpersoner var den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av prednisolon 2,3 ganger høyere hos kvinner som samtidig brukte p-piller. Disse kvinnene viste også en signifikant høyere kortisol-suppresjon, noe som indikerer at denne interaksjonen er klinisk signifikant (33). Man må regne med at også andre glukokortikoider kan påvirkes på samme måte.

### Teofyllin

I en studie var halveringstiden til teofyllin 35 % lengre hos kvinner som brukte p-piller (34). Teofyllin har liten terapeutisk bredde,

15. Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP et al. Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam, and lorazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 683–90.
16. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M et al. Impairment of diazepam clearance with low-dose oral contraceptive steroid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 360–6.
17. Jochemsen R, Graaff M, van der Boeijinga JK et al. Influence of sex, menstrual cycle and oral contraception on the disposition of nitrazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 319–24.
18. Deray G, le Hoang P, Cacoub P et al. Oral contraceptive interaction with cyclosporin. *Lancet* 1987; 1: 158–9.
19. Leimenstoll G, Jessen P, Zabel P et al. Arzneimit­elschädigung der Leber bei Kombination von Cyclosporin A und einem Antikonzeptivum. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109: 1989–90.
20. Ross WB, Roberts D, Griffin PJA et al. Cyclosporin interaction with danazol and norethisterone. *Lancet* 1986; 1: 330.
21. Miners JO, Robson RA, Birkett DJ. Gender and oral contraceptive steroids as determinants of drug glucuronidation: effects on clofibrac acid elimination. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 240–3.
22. Chetty M, Miller R. Oral contraceptives increase the plasma concentrations of chlorpromazine. *Ther Drug Monitor* 2001; 23: 556–8.
23. Gabbay V, O'Dowd MA, Mamamtavrishvili M et al. Clozapine and oral contraceptives: A possible drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 621–2.
24. Pathwardan RV, Desmond PV, Johnson RF et al. Impaired elimination of caffeine by oral contraceptive steroids. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 603–8.
25. Rietveld EC, Broekman MM, Houben JJ et al. Rapid onset of an increase in caffeine residence time in young women due to oral contraceptive steroids. *Eur J Clin Pharmacol*; 26: 371–3.
26. Abernethy DR, Todd EL. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen – containing oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 425–8.
27. Sabers A, Ohman I, Christensen J et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570–1.
28. Watson KJR, Ghabrial H, Mashford ML et al. The oral contraceptive pill increases morphine clearance but does not increase hepatic blood flow. *Gastroenterology* 1986; 90: 1779.
29. Kendall MJ, Quarterman CP, Jack DB et al. Metoprolol pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 120–2.
30. Miners JO, Attwood J, Birkett DJ. Influence of sex and contraceptive steroids on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 503–9.
31. Mitchell MC, Hanew T, Meredith CG et al. Effects of oral contraceptive steroids on acetaminophen metabolism and elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 48–53.
32. Walle T, Fagan TC, Walle UK et al. Stimulatory as well as inhibitory effects of ethinylestradiol on the metabolic clearances of propranolol in young women. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 305–9.
33. Seidegard J, Simonsson M, Edsbäcker S. Effect of an oral contraceptive on the plasma levels of budesonide and prednisolone and the influence on plasma cortisol. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 373–81.
34. Roberts RK, Grice J, McGuffie C et al. Oral contraceptive steroids impair the elimination of theophylline. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 821–5.