

Cytokrom P-450 3A4 – kroppens viktigste arena for legemiddelinteraksjoner

Sammendrag

Bakgrunn. En rekke legemidler er avhengig av cytokrom P-450-enzymet CYP3A4 for å bli metabolisert. Noen legemidler er sterke hemmere av CYP3A4, mens andre induserer enzymaktiviteten. Dermed skyldes mange interaksjoner endret aktivitet i dette enzymet.

Metode. Basert på et kontinuerlig arbeid med interaksjoner de siste 10–15 årene, gir vi her en oversikt over de viktigste CYP3A4-interaksjonene. Det gis også forslag til hvordan interaksjonene kan håndteres i praksis.

Resultater. Kombinasjonen av en sterk hemmer og et legemiddel som er avhengig av CYP3A4 i sin metabolisme, kan føre til en betydelig økning av plasmakonsentrasjonen av sistnevnte, helt opptil det 10–20-dobbelte, med bivirkninger og toksiske effekter som resultat. Tilsvarende kan kombinasjon med en sterk induktor medføre at konsentrasjonen synker til bare 5–10 % av utgangsnivået, med terapivikt som resultat.

Fortolkning. Kombinasjoner der effekten på det legemidlet som påvirkes er så kraftig som over, bør i utgangspunktet unngås. Når økningen eller reduksjonen i plasmakonsentrasjonen er mindre enn dette, er dosetilpasning kombinert med hyppige kliniske kontroller et alternativ.

Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no

Avdeling for klinisk farmakologi

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

og

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og

kvinnesykdommer

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Espen Molden

Farmasøytisk institutt

Universitetet i Oslo

og

Psykofarmakologisk avdeling

Diakonhjemmet Sykehus

Cytokrom P-450 (CYP) 3A4 utgjør mer enn 70 % av den totale CYP-mengden i tarmveggen og rundt 30 % av alt CYP-enzym i leveren (1). Enzymet danner dermed en viktig barriere for å avgifte fremmedstoffer som vi får i oss peroralt. I tillegg er CYP3A4 involvert i metabolismen av mange endogene stoffer, som for eksempel steroidhormoner. Også andre enzymer i CYP3A-familien kan metabolisere de samme legemidlene som CYP3A4. Det viktigste enzymet i så måte er CYP3A5. Hos de fleste kaukasiere spiller dette enzymet imidlertid en liten rolle for den totale CYP3A-aktiviteten, siden mer enn 80 % i befolkningen har mutasjoner som medfører at CYP3A5 er inaktivt (2).

Det er ikke beskrevet mutasjoner som endrer aktiviteten av CYP3A4 i så stor grad at det er mulig å bruke genotyping for å identifisere individer som har unormalt lav eller unormalt høy CYP3A4-aktivitet. Likevel er variasjonen i enzymaktivitet mellom ulike individer stor. Dette skyldes i hovedsak interindividuelle forskjeller i genekspressjon for CYP3A4, og dermed også i total enzymmengde. Forskjellen i enzymaktivitet mellom de med lavest og de med høyest CYP3A4-aktivitet er mer enn ti ganger (3). Dette betyr at allerede før vi begynner å ta hensyn til effekten av interaksjoner, eksisterer det en dosevariasjon på i størrelsesorden ti ganger mellom de individene som trenger den høyeste og de som trenger de laveste dosene for å få optimal effekt av legemidler som metaboliseres av CYP3A4.

Det har vært estimert at rundt halvparten av alle legemidler metaboliseres av CYP3A4 i større eller mindre grad. Selv om slike tall er beheftet med stor usikkerhet, og enzymets bidrag til eliminasjonen varierer mye fra legemiddel til legemiddel så vel som fra individ til individ, er CYP3A4 utvilsomt det mest sentrale enzymet i metabolismen av legemidler. Samtidig er mange legemidler og enkelte naturmidler beskrevet som hemmere eller induktorer av CYP3A4. Dette gjør CYP3A4 til den viktigste arenaen for legemiddelinteraksjoner i kroppen. I denne artikkelen presenteres de legemidlene som er avhengige av CYP3A4 i sin metabolisme i så stor grad at interaksjoner i form av enzymhemming og enzyminduksjon er klinisk betydningsfulle. Det gis også forslag til hvordan interaksjonene kan håndteres i praksis.

Metode

Artikkelen bygger på vårt arbeid med interaksjoner de siste 10–15 årene i form av egne

studier, overvåking av litteraturen og utarbeiding av systematiske interaksjonsoversikter og -databaser. I tillegg er det gjort ikke-systematiske litteratursøk i PubMed.

Hemming av CYP3A4

Noen legemidler er sterke hemmere av CYP3A4 (tab 1). I en del tilfeller kan kombinasjonen av en slik hemmer med et legemiddel som er avhengig av CYP3A4 i sin metabolisme, føre til at konsentrasjonen av sistnevnte øker helt opp til det 10–20-dobbelte, med bivirkninger og toksiske effekter som resultat.

De legemidlene som påvirkes i størst grad av enzymhemming, er de midlene som gjennomgår en stor grad av førstepassasjemetabolisme via CYP3A4 i tarmvegg og lever før de når systemisk sirkulasjon – det vil si CYP3A4-substrater med lav peroral biotilgjengelighet. Forholdet kan illustreres ved et eksempel: Dersom et legemiddel med en biotilgjengelighet på 5 % gis sammen med en substans som helt hemmer førstepassasjemetabolismen i tarm og lever, vil den systemiske eksponeringen for legemidlet 20-dobles (fra 5 % til 100 % biotilgjengelighet). Et slikt legemiddel er simvastatin (4). Tilsvarende vil en hemming av den presystemiske metabolismen av et legemiddel med 30 % biotilgjengelighet maksimalt bare kunne gi omtrent en tredobling av den systemiske eksponeringen. Et slikt legemiddel er atorvastatin, der ca. 30 % av absorbert dose er systemisk tilgjengelig. En interaksjon med en sterk CYP3A4-hemmer er derfor vesentlig mindre relevant for atorvastatin enn for simvastatin, selv om økt hyppighet av alvorlige muskelbivirkninger, inklusive rhabdomyolyse, er rapportert også for atorvastatin i kombinasjon med CYP3A4-hemmere (5).

Hovedbudskap

- Induksjon og hemming av aktiviteten til CYP3A4 er den viktigste mekanismen for legemiddelinteraksjoner i kroppen
- Legemiddelkombinasjoner som fører til en økning på minst fem ganger eller en reduksjon på minst 80 % i plasmakonsentrasjonen av et legemiddel, bør som hovedregel unngås
- Konsulter alltid systematiske interaksjonsoversikter ved bruk av legemidler som er kraftige hemmere eller induktorer av CYP3A4

Førstepassasjemetabolismen fører også til at enzymhemming via CYP3A4 alltid er kraftigere når substratet gis peroralt enn når det gis intravenøst. I praksis er dette mindre viktig, siden de fleste legemidler utelukkes gis peroralt. Det illustreres imidlertid godt ved midazolam, som i hovedsak brukes intravenøst, men som av og til gis peroralt i forbindelse med premedikasjon/induksjon av anestesi, og som i andre land brukes peroralt som et sovemiddel. Kombinasjon med CYP3A4-hemmerne verapamil og diltiazem fører til en 4–5-dobling i plasmakonsentrasjonen av midazolam når det gis peroralt, men bare en økning på 20–50 % når det gis intravenøst (6, 7). I praksis er derfor denne interaksjonen betydningsløs når midazolam gis intravenøst, mens den må tas hensyn til når midazolam gis peroralt.

Når legemidler som brukes lokalt er CYP3A4-substrater, kan den systemiske eksponeringen bli mangedoblet av sterke hemmere. Dette gjelder for eksempel inhalasjonssteroidene flutikason og betametason, der samtidig bruk av hemmere som itrakonazol har vist seg å øke den systemiske eksponeringen i så stor grad at pasientene har utviklet Cushings syndrom (8, 9). Dette skyldes at en viss andel av det som inhaleres, alltid vil bli deponert i munnhulen og deretter bli svelget ned. Normalt sett metaboliseres alt dette ved første passasje gjennom tarmvegg og lever, men når CYP3A4 hemmes vil legemidlet passere umetabolisert over i systemkretsløpet.

I tillegg til de legemidlene som er nevnt i tabell 1, er det noen midler som er svake hemmere av CYP3A4. Eksempler på slike er imatinib, mikonazol (også når det gis lokalt) og telitromycin. Disse kan også enkelte ganger være årsak til klinisk signifikante interaksjoner, fremfor alt når de kombineres med substrater med liten terapeutisk bredde. Amiodaron er muligens en noe sterkere hemmer enn disse midlene, men dokumentasjonen er så sparsom og motstridende at amiodaron er vanskelig å plassere i en kategori. Et moment som gjør vurderingen spesielt vanskelig, er at amiodaron har så lang halveringstid at det kan tenkes at hemmingen gradvis vil bli kraftigere og kraftigere i løpet av uker og måneder etter igangsatt behandling med midlet.

Ikke bare legemidler, men også mat og drikke kan hemme CYP3A4. Det viktigste eksemplet i så måte er grapefrukt/grapefruktjuice, som hemmer CYP3A4 i omtrent like stor grad som erytromycin (10). Også noen andre typer frukt kan hemme CYP3A4, men i mindre grad. Forholdet er nærmere omtalt i en artikkel i Tidsskriftet i 2007 (11).

Induksjon av CYP3A4

Noen legemidler er sterke induktorer av CYP3A4 (tab 2). En kombinasjon av et CYP3A4-substrat og en sterk induktor vil kunne medføre at konsentrasjonen av substratet synker til bare 5–10 % av utgangs-

konsentrasjonen, med terapivikt som resultat. Dette er særlig viktig når legemidlet gis på vital indikasjon, som ved bruk av ciklosporin for å hindre avstøtning etter organtransplantasjon. For p-piller vil en induksjon av metabolismen av etinyløstradiol kunne føre til manglende graviditetsbeskyttelse.

Ikke bare legemidler, men også naturmidler kan indusere CYP3A4. Det viktigste midlet i så måte er johannesurt. Johannesurt har både ført til organavstøtning hos pasienter som har brukt ciklosporin etter organtransplantasjon, oppblussing av hivinfeksjon hos pasienter som har brukt anti-hivmidler, og manglende graviditetsbeskyttelse hos kvinner som har brukt p-piller (12).

I motsetning til for hemmerne, der effekten i prinsippet kommer nærmest momentant, tar det fra noen dager til en uke før effekten av en enzyminduksjon manifesteres. Det skyldes at induksjonen skjer ved at midlene stimulerer produksjonen av nytt CYP-enzym, og denne nysyntesen av protein tar tid. Tilsvarende vil det ta inntil en uke fra induktoren er seponert til enzymaktiviteten er nede på normalt nivå igjen.

I tillegg til de legemidlene som er nevnt i tabell 2, finnes det også mindre kraftige induktorer. Noen slike legemidler er aprepitant (som de første dagene etter behandlingsstart dessuten virker som en hemmer), nevirapin, tipranavir, okskarbazepin og rufinamid. Induksjon ved behandling med disse midlene har i regelen bare klinisk betydning når de kombineres med legemidler som har kort avstand fra terapeutisk plasmakonsentrasjon til nivåer som gir suboptimal terapieffekt.

Induktorer (tab 2) og inhibitorer (tab 1) vil ofte påvirke hverandres metabolisme gjensidig slik at det oppstår en dobbeltinteraksjon: Konsentrasjonen av inhibitoren synker, mens konsentrasjonen av induktoren øker. Hvis for eksempel rifampicin kombineres med indinavir (en relativt vanlig kombinasjon siden hivsmittede ikke helt sjelden utvikler tuberkulose), bortimot fordobles rifampicin-konsentrasjonen, mens konsentrasjonen av indinavir synker med inntil 90 % og effekten forsvinner (13, 14).

Gradering av interaksjoner og praktisk håndtering

I figur 1 er legemidler der CYP3A4 spiller en vesentlig rolle i metabolismen listet opp. Figuren angir hvor mye hemmere eller induktorer forventes å påvirke plasmakonsentrasjonen av legemidlet. Skjematisk sett er graderingen delt inn i tre og gitt ulike fargekoder:

- Plasmakonsentrasjonen av substratet øker til mer enn det 5-dobbelte eller reduseres med mer enn 80 % (rød fargekode)
- Plasmakonsentrasjonen øker 2–5 ganger eller reduseres med 50–80 % (gul fargekode)
- Plasmakonsentrasjonen øker inntil to ganger eller reduseres med inntil 50 % (grønn fargekode)

Tabell 1 Legemidler som hemmer CYP3A4

| Hemmer | Hemmerstyrke | |
|-----------------------------|--------------|----------------------------|
| | Svært sterk | Moderat sterk ¹ |
| <i>Soppmidler</i> | | |
| Flukonazol ² | | + |
| Itrakonazol | + | |
| Ketokonazol | + | |
| Posakonazol | + | |
| Vorikonazol | + | |
| <i>Anti-hivmidler</i> | | |
| Indinavir | + | |
| Nelfinavir | + | |
| Ritonavir | + | |
| <i>Makrolidantibiotika</i> | | |
| Erytromycin | | + |
| Klaritromycin | | + |
| <i>Hjerte- og karmidler</i> | | |
| Diltiazem | | + |
| Verapamil | | + |

¹ Grapefruktjuice kan også plasseres i denne kategorien
² Gjelder ved doser på 150 mg/d eller mer over flere dager

Tabell 2 Legemidler som induserer CYP3A4

| |
|--------------------------|
| <i>Antibiotika</i> |
| Rifampicin |
| <i>Antiepileptika</i> |
| Fenobarbital |
| Fenytoin |
| Fosfenytoin ¹ |
| Karbamazepin |
| Primidon ² |

¹ Metaboliseres til fenytoin
² Metaboliseres til fenobarbital

Det er viktig å merke seg at inndelingen er basert på forventende gjennomsnittsendringer i plasmakonsentrasjonen, og at det er stor variasjon i interaksjonsgrad mellom ulike personer. For eksempel er den gjennomsnittlige økningen i plasmakonsentrasjonen av simvastatin seks ganger i kombinasjon med erytromycin og fem ganger i kombinasjon med verapamil (15). Hos enkeltindivider kan imidlertid økningen variere fra to ganger hos noen til 30 ganger hos andre ved samtidig bruk av erytromycin, og fra 1,5 ganger hos noen til 17 ganger hos andre ved samtidig bruk av verapamil (15).

Figur 1 er satt opp etter dokumentasjon fra systematiske studier i den grad dette er tilgjengelig, men i mange tilfeller er slike studier ikke utført. Da bygger figuren på publiserte kasuistikker hvis slike finnes, og ellers på det som ut fra indirekte data skjønnes mest korrekte plasseringen. I tillegg til de legemidlene som finnes i figuren, er det noen midler som åpenbart er CYP3A4-substrater, men der dokumentasjonen er så

sparsom at det ikke er mulig å plassere dem i noen spesifikk gruppe. Dette gjelder alfentanil, beksaroten, cinacalcet, disopyramid, donepezil, etoposid, finasterid, galantamin, ifosfamid, nimodipin, oksybutynin, sertraline, sufentanil, toremifen, vinblastin, vinkristin og vinorelbin. Et annet legemiddel som metaboliseres via CYP3A4, er klopidogrel. Her medieres trolig mesteparten av den farmakologiske effekten via metabolitten, mens modersubstansen muligens har noe mindre farmakologisk aktivitet. Dermed vil, i alle fall i teorien, enzyminduksjon kunne føre til økt effekt og enzymhemming til nedsatt effekt.

Foreløpige studier indikerer imidlertid at de kliniske konsekvensene av hemming og induksjon av CYP3A4 uansett er beskjedne for klopidogrel.

Ved en økning i plasmanivået til mer enn det femdobbelte (rød fargekode i fig 1) får dette i regelen svært store konsekvenser for pasienten i form av høy risiko for bivirkninger/toksiske effekter. Å redusere dosen til en femdel eller mindre som rutine er ikke noe godt alternativ. For det første er det praktisk talt umulig å dele opp tabletter (som det oftest dreier seg om) i så små deler med tilstrekkelig nøyaktighet, og det kan ofte være upraktisk å

gi et middel bare én eller to ganger per uke fremfor å dosere det daglig. For det andre er det på grunn av individuelt varierende interaksjonsgrad usikkert om pasienten trenger 20 %, 10 %, 5 % eller kanskje enda mindre, av den opprinnelige dosen. Derfor bør slike kombinasjoner som hovedregel unngås.

Mange ganger finnes det alternativer til hemmeren, som for eksempel azitromycin eller spiramycin i stedet for erytromycin eller klaritromycin. Det kan også noen ganger være like enkelt å seponere substratet hvis det dreier seg om en relativt kort kur med en hemmer (for eksempel en ukers kur med

- < 2 ganger økning med hemmer eller < 50 % reduksjon med induktor
- 2-5 ganger økning med hemmer eller 50-80 % reduksjon med induktor
- > 5 ganger økning med hemmer eller > 80 % reduksjon med induktor

| Substrat | Hemmer | | Induktor ² |
|----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Svært sterk ¹ | Moderat sterk ¹ | |
| Alprazolam | | | |
| Amlodipin | | | |
| Aprepitant | | | |
| Aripiprazol | | | |
| Atorvastatin | | | |
| Bosentan | | | |
| Budesonid (peroralt) | | | |
| Buprenorfin | | | |
| Buspiron | | | |
| Ciklosporin | | | |
| Darifenacin | | | |
| Dasatanib | | | |
| Deksametason | | | |
| Diltiazem | | | |
| Docetaxel | | | |
| Dutasterid | | | |
| Ebastin | | | |
| Eletriptan | | | |
| Eplerenon | | | |
| Ergotamin | | | |
| Erlotinib | | | |
| Erytromycin | | | |
| Etinylostradiol | | | |
| Everolimus | | | |
| Felodipin | | | |
| Fentanyl | | | |
| Fesoterodin | | | |
| Fosamprenavir | | | |
| Haloperidol | | | |
| Imatinib | | | |
| Indinavir | | | |
| Isradipin | | | |
| Itrakonazol | | | |
| Ivabradin | | | |
| Kabergolin | | | |
| Karbamazepin | | | |
| Ketokonazol | | | |
| Klaritromycin | | | |

| Substrat | Hemmer | | Induktor ² |
|-------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Svært sterk ¹ | Moderat sterk ¹ | |
| Lerkanidipin | | | |
| Loperamid | | | |
| Lopinavir | | | |
| Loratadin | | | |
| Lovastatin | | | |
| Maraviroc | | | |
| Metadon | | | |
| Metylprednisolon | | | |
| Midazolam (peroralt) | | | |
| Midazolam (intravenøst) | | | |
| Nelfinavir | | | |
| Nifedipin | | | |
| Nimodipin | | | |
| Quetiapin | | | |
| Prednisolon | | | |
| Posakonazol | | | |
| Reboxetin | | | |
| Repaglinid | | | |
| Rifampicin | | | |
| Risperidon | | | |
| Ritonavir | | | |
| Sakinavir | | | |
| Sertindol | | | |
| Sibutramin | | | |
| Sildenafil | | | |
| Simvastatin | | | |
| Sirolimus | | | |
| Solfenacin | | | |
| Sunitinib | | | |
| Tadalafil | | | |
| Takrolimus | | | |
| Tipranavir | | | |
| Vardenafil | | | |
| Verapamil | | | |
| Vorikonazol | | | |
| Ziprasidon | | | |
| Zolpidem | | | |
| Zopiklon | | | |

¹ For en liste over aktuelle hemmere, se tabell 1. ² For en liste over aktuelle induktorer, se tabell 2

Figur 1 CYP3A4-interaksjonstabell mellom substrater og hemmere/induktorer. Fargekodene angir gjennomsnittlig endring i plasmakonsentrasjonen av det angitte substratet. Hos enkeltindivider kan påvirkningen være både større og mindre enn det som er angitt

erytromycin) og substratet brukes som profylakse mot mulige hendelser langt frem i tid (statiner ved hyperkolesterolemi, karselektive kalsiumantagonister ved hypertensjon). Noen ganger er imidlertid begge midlene nødvendige for pasienten og det finnes ikke gode alternativer. For eksempel er kombinasjonen av ritonavir eller nelfinavir og takrolimus essensiell hos noen organtransplanterte hivpasienter. Man har da fått optimal terapieffekt av takrolimus uten toksiske effekter ved å redusere dosen til 1–4 % av utgangsdosen, for eksempel fra 4–8 mg daglig til 0,5 mg én til to ganger per uke (16, 17). Som prinsipp kan imidlertid dette bare anbefales hvis det er mulig å følge nivået av substratet med serumkonsentrasjonsanalyser.

Hvis konsentrasjonen øker til mellom det dobbelte og det femdobbelte (gul fargekode i fig 1), kan det i større grad være praktisk mulig med dosetilpasning. Likevel er denne økningen så kraftig at hvis ikke dosen tilpasses idet behandling med kombinasjonen påbegynnes, vil det være en økt risiko for bivirkninger, fremfor alt når det gjelder legemidler med liten terapeutisk bredde. Det er også grunn til å følge opp pasienten med hyppigere kontroller enn vanlig med tanke på bivirkninger den første tiden. Hvis mulig bør det også foretas serumkonsentrasjonsanalyser av legemidlet. Det er viktig å huske på at ved alle former for dosetilpasning på grunn av kombinasjonsbehandling med en hemmer må dosen av det midlet som påvirkes, justeres tilbake til utgangsnivået hvis hemmeren seponeres.

Det er også i figur 1 tatt med noen kombinasjoner der konsentrasjonen forventes å øke til inntil det dobbelte (grønn fargekode). Hvis det aktuelle legemidlet ikke har svært liten terapeutisk bredde, er dette neppe noen grunn til å justere dosen i disse tilfellene.

Noen ganger brukes en hemmer bevisst for å øke plasmanivåene av et substrat, såkalt farmakokinetisk forsterkning. Foreløpig er dette mest aktuelt for anti-hivmidler, der ritonavir rutinemessig kombineres med andre hivproteasehemmere for å bedre effekten av disse. Samtidig reduseres også antall tabletter som pasienten må ta av substratet hver dag. Dette regnes som en fordel, ikke minst fordi det bedrer etterlevelsen. I slike tilfeller er det tatt høyde for interaksjonen i doseringsanvisningene, og dosene skal ikke endres i forhold til det som anbefales. Det finnes nå faste kombinasjoner med ritonavir og andre hivproteasehemmere i en og samme tablett, noe som reduserer antall tabletter ytterligere.

I figur 1 er også graden av reduksjon i plasmakonsentrasjonen hvis midlet kombineres med en induktor tatt med. Denne klassifiseringen er noe mer usikker. Dette skyldes at induktorene ikke bare inducerer CYP3A4, men også andre enzymer (CYP2C9, CYP1A2, glukuroniderende enzymer m.fl.). Derfor vil CYP3A4-substrater som også er avhengig av disse andre enzymene i sin metabolisme, få en kraftigere induksjon enn CYP3A4-substrater

som i tillegg er avhengig av enzymer som ikke induseres, eller som i større eller mindre grad skilles ut umetabolisert renalt. Dessuten vil også graden av induksjon av P-glykoprotein spille inn, siden svært mange av de legemidlene som metaboliseres av CYP3A4 også pumpes ut i galleveier, tarm og urinveier via dette transportproteinene (18).

Ved kombinasjonsbehandling med en induktor, kan interaksjonen håndteres ved å øke dosen av det legemidlet som får sin metabolisme induisert. Det kan imidlertid være vanskelig å treffe riktig dose når induksjonen er kraftig, og det vil være både upraktisk og dyrt å måtte ta anslagsvis 10–15 tabletter daglig av for eksempel felodipin eller quetiapin for å kompensere for en økt metabolisme. Dessuten kan konsekvensene bli dramatiske hvis pasienten på egenhånd slutter å ta induktoren, eller hvis legen seponerer induktoren uten at det samtidig huskes på at dosen av substratet må reduseres tilbake til utgangspunktet. Skjematisk sett bør derfor i alle fall kombinasjoner der nivået av substratet reduseres med mer enn 80 % (til mindre enn en femtedel av utgangskonsentrasjonen) unngås (rød fargekode i fig 1). Hvis induksjonen er mindre kraftig enn dette (gul fargekode i fig 1), kan dosetilpasning eventuelt forsøkes under nøye klinisk kontroll. Hvis mulig bør også serumkonsentrasjonen av legemidlet måles, eller eventuelt terapieffekten mer direkte, for eksempel i form av antall viruskopier eller CD4-positive celler ved behandling med anti-hivmidler.

I en travel hverdag er det vanskelig å huske alle CYP3A4-interaksjoner som kan forekomme. En utskrift av figur 1 kan være nyttig å ha foran seg når det er aktuelt å forskrive en CYP3A4-hemmer eller -induktor. Men man må ikke glemme at det finnes andre viktige interaksjoner enn de som er knyttet til CYP3A4. Det er derfor viktig å anvende oppslagsverk eller elektroniske databaser aktivt for å fange opp og forebygge ugunstige interaksjoner. Systematiske interaksjonsoversikter finnes blant annet i Felleskatalogen (19) og i Norsk legemiddelhandbøk (20). Et komplett internasjonalt oppslagsverk er Stockley's Drug Interactions med mer enn 1 400 sider (21). Databasene Druid (www.interaksjoner.no) og cyp450.no (www.cyp450.no) er fritt tilgjengelige ressurser via Internett. For å oppnå en effektiv interaksjonshåndtering er det nødvendig at interaksjonsverktøy blir integrert i journalsystemene. Druid har hittil blitt integrert i noen av journalsystemene som brukes i allmennpraksis og på sykehus, og det pågår et arbeid for å få databasen integrert i flere av journalsystemene. Apotekene har på sin side et felles reseptsystem (Farmapro), og her har Druid i flere år vært integrert som et verktøy for å fange opp interaksjoner. På apotekene er Druid, som i utgangspunktet er beregnet på leger, nå i ferd med å bli erstattet med et nytt interaksjonsystem, som er bedre tilpasset apotekenes behov.

Oppgitte interessekonflikter: Begge forfatterne har mottatt økonomisk kompensasjon for arbeid med interaksjonsdatabaser.

Litteratur

- Paine MF, Hart HL, Ludington SS et al. The human intestinal cytochrome P450 «pie». *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 880–6.
- Lin YS, Dowling ALS, Quigley SD et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 162–72.
- Westlind-Johnsson A, Malmbo S, Johansson A et al. Comparative analysis of CYP3A expression in human liver suggests only a minor role for CYP3A5 in drug metabolism. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 755–61.
- Molden E, Åsberg A. Metabolismeinteraksjoner med statiner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 189–93.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288–95.
- Backmann JT, Olkkola KT, Aranko K et al. Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 221–5.
- Ahonen J, Olkkola KT, Salmenperä M et al. Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1996; 85: 1246–52.
- De Watcher E, Malfroot A, De Schutter I et al. Inhaled bupirone induced Cushing's syndrome due to drug inhibition of cytochrome P450. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 72–5.
- Parmaar JS, Howell T, Kelly J. Profound adrenal suppression secondary to treatment with low dose inhaled steroids and itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57: 749–50.
- Bailey DG, Bend JR, Arnold JM et al. Erythromycin – felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 25–33.
- Molden E, Spigset O. Frukt og bær – interaksjoner med legemidler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 24: 3218–20.
- Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Sci* 2006; 78: 2131–45.
- Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Pharmacokinetics of rifampicin administered alone and with indinavir. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (suppl A): 58.
- Justesen US, Andersen ÅB, Klitgaard NA et al. Pharmacokinetic interactions between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 426–9.
- Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177–82.
- Schvarcz R, Rudbeck G, Söderdahl G et al. Interactions between nelfinavir and tacrolimus after orthoptic liver transplantation in a patient co-infected with HIV and hepatitis C virus. *Transplantation* 2000; 69: 2194–5.
- Hardy G, Stanke-Labesque F, Contamin C et al. Protease inhibitors and diltiazem increase tacrolimus blood concentration in a patient with renal transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 603–5.
- Molden E. P-glykoprotein – en pumpe av betydning for legemiddelrespons. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2921–3.
- Spigset O. Legemiddelinteraksjoner. I: Tørisen HM, red. Felleskatalogen. Oslo: Felleskatalogen AS, 2008: 1e-109e. www.felleskatalogen.no/ [21.10.2008].
- Spigset O. Interaksjoner. I: Vilberg A, red. Norsk legemiddelhandbøk for helsepersonell 2007. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbøk, 2007: 1315–430. www.legemiddelhandboka.no/ [21.10.2008].
- Baxter K, red. Stockley's drug interactions. 8. utg. London: The Pharmaceutical Press, 2008.

Manuskriptet ble mottatt 13.5. 2008 og godkjent 4.9. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.