

Fåtal läkemedel dominerar bland kliniskt viktiga interaktioner

Svensk registerstudie listar problemläkemedel



JOHAN HOLM, ST-läkare, doktorand
johan.holm@ki.se



BIRGIT EIERMANN, med dr, apotekare



ERIK ELIASSON, professor, överläkare; samtliga institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge



BUSTER MANNHEIMER, med dr, biträdande överläkare, institutionen för klinisk forskning och utbildning, Karolinska institutet; sektionen för endokrinologi och diabetes, Södersjukhuset, Stockholm

I en nyligen publicerad svensk registerstudie listar vi ett fåtal läkemedel som särskilt problematiska med avseende på förekomst av betydelsefulla läkemedelsinteraktioner [1]. Ökad kännedom bland läkare om just dessa preparat bör kunna minska förekomsten av olämpliga kombinationer. Vi beskriver på nationell nivå vilka kombinationer av interagerande läkemedel som patienter i Sverige exponeras för samt prevalensen av dessa.

Läkemedelsbiverkningar är en betydande orsak till morbiditet och mortalitet. Patienter som exponeras för interagerande läkemedelskombinationer riskerar att drabbas av såväl biverkningar som otillräcklig behandlingseffekt.

Läkemedelsregistret och Sfinx var bas
Vi utförde en registerbaserad studie för att förstå vilka potentiellt interagerande kombinationer av läkemedel som förekommer i den svenska befolkningen och identifiera vanliga problempreparat.

Alla receptbelagda läkemedel som hämtats ut på apotek i Sverige under en 4-månadersperiod 2010 identifierades

via Läkemedelsregistret och analyserades med information från interaktionsdatabasen Sfinx (Swedish Finnish interaction x-referencing) [2, 3]. Detta förskrivarstöd är i dag integrerat i många elektroniska journalsystem i Sverige och finns tillgängligt på internet för alla förskrivare (www.janusinfo.se).

I Sfinx klassificeras interaktioner med avseende på klinisk betydelse från A till D. C-interaktioner definieras som kliniskt betydande, men de ska kunna hanteras med exempelvis dosjustering. D-interaktioner är kliniskt betydande och bör per definition undvikas [3]. I vår studie hade ca 3,2 miljoner individer förskrivits mer än ett läkemedel. Sfinx identifierade 2,5 miljoner möjliga interaktioner (A till D) i detta material, varav de som klassificerats som C- eller D-interaktioner analyserades vidare.

15 kombinationer gav 80 procent

Bland D-interaktioner stod 15 läkemedelskombinationer för hela 80 procent av den totala prevalensen. De fem vanligaste riskkombinationerna var kinoloner eller tetracykliner i kombination med metalljoninnehållande läkemedel, kalium och kaliumsparande diuretika, warfarin och acetylsalicylsyra, protonpumpshämmare och klopidogetrel samt diltiazem eller verapamil i kombination med betablockerare.

Tio enskilda substanser var involverade i 94 procent av alla D-interaktioner. De fem vanligaste var warfarin, klopidogetrel, kalium, acetylsalicylsyra och karbamazepin.

Blödning och hjärtarytmi var vanligast bland de biverkningar som D-interaktionerna kunde ge upphov till, exempelvis vid kombinationen warfarin och acetylsalicylsyra eller NSAID respektive kombinationen kalium och kaliumsparande diuretika.

Men ungefär hälften av alla C- och D-interaktioner utgjordes av läkemedelskombinationer med risk för minskad eller utebliven behandlingseffekt. Analgetika som genomgår bioaktive-



Illustration: Carol och Mike Werner/Visuals Unlimited, Inc./SPL/IBL

Att vissa läkemedel inte går bra ihop kan ge både ökad och minskad läkemedelseffekt. Några av de vanligaste riskkombinationerna är kinoloner eller tetracykliner ihop med metalljoninnehållande läkemedel, kalium och kaliumsparande läkemedel samt warfarin och acetylsalicylsyra.

ring, såsom tramadol och kodein, i kombination med antidepressiva som hämmar denna bioaktivering, var det vanligaste exemplet på sådan D-interaktion. Denna problematik har diskuterats i en tidigare medicinsk kommentar i Läkartidningen [4].

Tydliga fynd bör ge ökad medvetenhet

I en studie från Nederländerna identifierade man tio läkemedelskombinationer som låg bakom 67 procent av total exponering för interagerande läkemedel [5]. Detta ger i likhet med våra fynd för D-interaktioner en bild av ett begränsat antal läkemedel som orsak till en stor andel av interaktionerna.

Vanliga läkemedel förekommer naturligtvis i större utsträckning i dessa tvärsnittsstudier, men ett begränsat antal läkemedel har dessutom en betydande interaktionspotential.

För den förskrivande läkaren kan de tydliga fynden förhoppningsvis bidra till ökad medvetenhet om vanliga inter-

SAMMANFATTAT

Bland D-interaktioner står 15 kombinationer av läkemedel för 80 procent av total prevalens, och 10 läkemedel är involverade i 94 procent.

Hälften av identifierade C- och D-interaktioner medför risk för minskad eller utebliven effekt.

Ökad medvetenhet om vanliga riskkombinationer och aktiv användning av förskrivarstöd bör bidra till säkrare behandling.

agerande läkemedel och därmed säkrare och effektivare behandling.

Färre D-interaktioner hos kvinnor

Associationen mellan kvinnligt kön och risk för att utsättas för en D-interaktion var i vår studie något mindre än för manligt kön. I en studie från 1999 rapporterades också lägre relativ risk för kvinnor att exponeras för D-interaktion än för män [6].

Fyndet är intressant, inte minst i ljuset av att fler biverkningar rapporteras vid läkemedelsbehandling för kvinnor än för män [7, 8]. Olika teorier förekommer om varför biverkningsrapportering skiljer sig mellan könen. Högre läkemedelskonsumtion hos kvinnor, att kvinnor får högre doser eller att kvinnor eller deras behandlare skulle vara mer benägna att rapportera biverkningar har föreslagits liksom metabola, hormonella och farmakodynamiska skillnader mellan könen.

Evidens för de olika teorierna varierar dock [8, 9]. Fyndet att kvinnor i mindre utsträckning exponeras för D-interaktioner står således i viss kontrast till biverkningsrapporteringen. Möjligen kan det indikera att just läkemedelsinteraktioner inte dominerar som utlösande orsak till ökad biverkningsförekomst bland kvinnor, men detta bör studeras närmare.

Äldre patienter drabbas mer

Socialstyrelsen tar i »Nationella indikatorer för god vård« upp antalet personer i åldern 80 år och äldre som exponeras för D-interaktioner som en indikator på vårdkvalitet [10]. Tidigare studier har indikerat att hög ålder är associerad med ökad risk för läkemedelsinteraktioner [6, 11].

I vår studie var mycket riktigt äldre patienter i större utsträckning exponerade för läkemedelsinteraktioner. Men genom multivariatanalys såg vi att denna effekt var förklarad av antalet förskrivna läkemedel, som av förklarliga skäl var högre hos de äldre. Detta är i enlighet med tidigare resultat där man inkluderat både ålder och antal läkemedel i analysen [12].

Vanliga interaktioner

Även om läkemedelsinteraktioner är ett potentiellt stort problem, inte minst för äldre patienter som ofta är exponerade för flera läkemedel, varken kan eller bör interagerande läkemedel undvikas i samtliga fall. Socialstyrelsens indikator för vårdkvalitet är därmed inte helt okomplicerad.

Bland de mest prevalenta D-interaktionerna i vår tvärsnittsstudie förekommer direkt olämpliga kombinationer men även kombinationer som kan han-

teras i den enskilda kliniska situationen och dessutom vara medicinskt motiverade. Ett bra exempel utgörs av D-interaktionen mellan tetracyklin- eller kinolonantibiotika och metalljoninnehållande läkemedel såsom antacida eller kalktillskott. Vid samtidigt intag försämras upptaget av antibiotika dramatiskt, vilket äventyrar behandlingseffekten. Om patienten däremot instrueras att separera intaget går det bra att använda läkemedlen under samma behandlingsperiod [13].

En annan vanligt förekommande kombination är kalium och kaliumsparende diuretika, som kan vara indicerad i vissa fall men som förstås ökar risken för hyperkalemi och kan få allvarliga konsekvenser om behandlingen sätts in utan att följas upp [14].

Andra vanligt förekommande kombinationer är mer uppenbart olämpliga, exempelvis kombinationen av risperidon och karbamazepin som kan leda till reducerad eller utebliven effekt av risperidon [15].

Warfarin var det vanligast förekommande läkemedlet bland D-interaktionerna och förekommer även bland C-interaktionerna. Det rör sig i dessa fall om kombinationer med additiv effekt på blödningsrisken. I vissa fall är sådana kombinationer indicerade, men de medför ökad blödningsrisk som ofta inte kan monitoreras med INR.

Viktigt använda beslutsstöd

Våra fynd understryker alltså värdet av att använda beslutsstöd som Sfinx och att signalen som beslutsstödet kan generera i det enskilda fallet alltid måste kombineras med individanpassade kliniska överväganden. Medvetenhet om vanligt förekommande interagerande läkemedel hos den enskilde läkaren är viktig för att identifiera kliniskt relevanta interaktioner och optimera behandlingen i relation till biverkningsrisker eller hotande terapivikt.

Då man studerar hur läkemedel med interaktionspotential kombineras, väcks även frågan i vilken utsträckning de patienter som exponeras för dessa kombinationer faktiskt drabbas av en kliniskt betydande interaktionseffekt.

Informationen i Sfinx, som ligger till grund för vår studie, bygger på värdering av evidensen för klinisk betydelse av interaktionerna [3]. De vanligast förekommande D-interaktionerna är överlag väl dokumenterade. I enstaka fall är den kliniska betydelsen dock oklar. Även i de fall där klinisk effekt påvisats i studier är det inte alla patienter som drabbas av en betydelsefull interaktionseffekt. Det vore därför värdefullt med fler studier av den kliniska genomslagskraften hos läkemedelsinter-

aktioner generellt sett i svensk sjukvård.

Det är slutligen viktigt att notera att flera mindre vanliga kombinationer som inte framträder i denna typ av övergripande sammanställning kan ha stor klinisk betydelse samt att även B-interaktioner kan ha kliniskt relevant effekt.

Säkrare och effektivare behandling

Många patienter är exponerade för kombinationer av läkemedel med risk för D-interaktion, som till stor del kan hänföras till ett relativt litet antal riskläkemedel.

Kunskap hos förskrivande läkare om dessa riskläkemedel och medvetenhet om att vanliga interaktioner kan leda till både ökad och minskad läkemedelseffekt samt ökad användning av förskrivarstöd såsom Sfinx bör bidra till säkrare och effektivare behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Holm J, Eiermann B, Eliasson E, et al. A limited number of prescribed drugs account for the great majority of drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1375-83.
2. Wettermark B, Hammar N, Fored CM, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register – opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:726-35.
3. Böttiger Y, Laine K, Andersson ML, et al. SFINX – a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:627-33.
4. Mannheimer B, Eliasson E. »Tysta« interaktioner missas ofta. Olika kombinationer av farmaka kan resultera i utebliven läkemedelseffekt. *Läkartidningen*. 2010;107:1459.
5. Becker ML, Visser LE, van Gelder T, et al. Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years. *Drugs Aging*. 2008;25:145-52.
6. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, et al. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ*. 2001;25:427-8.
7. Läkemedelssäkerhet 2013 [citerat 30 jan 2015]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2014. <http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2014/Lakemedelssakerhet-2013.pdf>
8. Nicolson TJ, Mellor HR, Roberts RR. Gender differences in drug toxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31:108-14.
9. Vinge E. Män och kvinnor reagerar olika på läkemedel. *Läkartidningen*. 1998;95:3177-82.
10. Nationella indikatorer för god vård [citerat 19 nov 2014]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009. Artikelnr 2009-11-5. <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/17797/2009-11-5.pdf>
11. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, et al. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 2003;21:153-8.
12. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*. 2007;30:911-8.
13. Ogawa R, Echizen H. Clinically significant drug interactions with antacids: an update. *Drugs*. 2011;1;71:1839-64.
14. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Adverse reactions to spironolactone. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA*. 1973;225(1):40-3.
15. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxy-risperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit*. 2000;22:481-5.

SUMMARY

In a recent Swedish register study, a limited number of specific drugs explained a large part of clinically relevant, potential drug-drug interactions (DDI), as defined and detected by the DDI database SFINX. Regarding interactions that should be avoided according to the definition in the database (class D), 15 drug combinations accounted for as much as 80 % of the prevalence in the Swedish population. Ten specific drugs were involved in 94 % of all detected class D interactions. About half of the clinically relevant interactions detected during the four-month study period were associated with an increased risk of adverse drug reactions, whereas the other half has a potential to cause therapeutic failure. An increased awareness among prescribers of these interacting drugs could contribute to safer and more effective drug use.