

Sven Røjdmark, adjungerad professor, överläkare, kliniken för endokrinologi och diabetologi, Karolinska sjukhuset/Södersjukhuset, Stockholm (sven.rojdmark@ks.se)

Christer von Bahr, docent, överläkare, divisionen för klinisk farmakologi, medicinska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Metabol interaktion mellan psykofarmaka

Trolig orsak till aggraverad hypotyreoidism enligt fallbeskrivning

■ Substitutionsbehandling med tyroxin vid primär hypotyreoidism är i allmänhet enkel. Hos unga och medelålders patienter, som i övrigt är friska, ger sådan behandling sällan upphov till komplikationer om man följer regeln att börja substitutionen med låg tyroxindos och därefter låta dosstegringen styras av klinisk bild och nivå av tyreostimulerande hormon (TSH).

Någon gång kan dock både klinik och laboratoriebild avvika från vad man förväntat sig och ge upphov till funderingar kring tänkbara bakomliggande mekanismer. Nedanstående patientfall illustrerar detta.

Fallbeskrivning

Patienten var 55 år. Hormonella sjukdomar fanns inte i släkten. Hon rökte ej och använde inte heller alkohol i någon form. Ett år tidigare hade hon opererats för vänstersidig mammarcancer. Ablatio mammae sinister hade utförts och även vänstersidig axillär lymfkörtelutrymning. Hon hade också givits lokal strålbehandling.

Behandlingen bedömdes som framgångsrik, eftersom någon metastasering ej hade upptäckts. Cancerbeskedet, bröstoperationen och det faktum att hon nyligen blivit änka hade emellertid gjort henne deprimerad. Hon hade av det skälet remitterats till psykiater, som satte in oral sertralinbehandling.

Uttalad trötthet gjorde att tyreostaprov togs på den psykiatriska mottagningen. De visade i mars 2000 ett TSH på 41 mE/l (normalnivå: 0,1–5,0) och ett fritt T₄ på 6 pmol/l (normalnivå: 10–22). Primär hypotyreoidism förelåg följaktligen. Hon remitterades då till endokrinologisk mottagning.

Symtom och status. Symtombilden dominerades i maj 2000 av trötthet. Patienten kände sig också initiativlös, slö, frusen och obstiperad. Vikten hade ökat trots minskat födointag. Huden var torr; tyreosteor var normalstor och oömm; pulsfrekvens 66 slag/minut; BMI 35,4 kg/m² (normalvärde: 20–25).

Laboratoriebild. Samtidigt tagna prov visade: tyreotropin (TSH) 80,1 mE/l; fritt tyroxin (FT₄) 4 pmol/l; fritt trijodtyronin (FT₃) <3 pmol/l (normalvärde: 3–7) och tyreoperoxidas (TPO)-antikroppar 850 kE/l (normalvärde: <100).

SAMMANFATTAT

Ytterst litet är känt om inverkan av psykofarmaka på human sköldkörtelfunktion. Det har dock framförts att sertralin tycks kunna öka substitutionsbehovet av tyroxin hos hypotyreotiska patienter.

De flesta psykofarmaka metaboliseras i levern av enzymer i gruppen cytokrom P450. Sertralin metaboliseras av cytokrom P450 CYP 2D6, men också av CYP 3A4 och CYP 2C19. Mianserin metaboliseras framför allt av CYP 2D6, men även av CYP 3A4. Eftersom båda substanserna till en del metaboliseras av samma leverenzym, borde man kunna förvänta sig läkemedelsinteraktion.

Här beskrivs trolig interaktion mellan sertralin och mianserin hos en patient med tyroxinbehandlad Hashimototyreoidit. Patienten utvecklade både klinisk och laboriemässig hypotyreoidism när antidepressiv behandling med sertralin kompletterades med mianserin. Bilden normaliserades när mianserinbehandlingen upphörde.

Oväntade kliniska och laboriemässiga effekter tycks alltså ibland kunna uppstå hos deprimerade patienter med primär hypotyreoidism om antidepressiv kombinationsbehandling ges till dessa. Under behandling med både sertralin och mianserin bör tyreostidefunktionen följas noga.

Provsvaren talade för Hashimototyreoidit. Sjukdomen är vanlig och leder ofta till hypotyreoidism [1, 2]. Den brukar ses hos medelålders kvinnor och är starkt associerad med stegrad TPO-antikroppstitär [3–5].

Vid osäkerhet kring diagnosen kan finnålspunktion stärka den diagnostiska säkerheten, men idag anses detta sällan be-

hövligt då träffsäkerheten även utan cytologisk granskning är god [6]. Någon finnålspunktion utfördes aldrig på denna patient.

Substitutionsbehandling. Tyroxinbehandling inleddes i maj 2000 med 0,025 mg $\times$ 1. Dagsdosen planerades sedan höjas långsamt. Depressionen behandlades samtidigt av hennes psykiater med sertralin per os. Den behandlingen hade inletts två månader tidigare, och dosen var 100 mg $\times$ 1 när tyroxin-substitutionen påbörjades. Sertralindosen ändrades inte någon gång under hela den fortsatta observationstiden.

I augusti 2000 hade patienten nått en tyroxindos på 0,05 mg $\times$ 1 under 5 dagar i veckan. Övriga dagar var dosen 0,075 mg $\times$ 1. Kroppsvikten hade sjunkit med 3,2 kg. Patienten kände sig piggare, mindre frusen och märkte att kroppskrafterna började återkomma. TSH hade sjunkit till 20,9 mE/l och FT3 och FT4 stigit till 5,0 respektive 14,0 pmol/l. Eftersom hon trots allt inte var eutyroid planerades fortsatt försiktig stegring av tyroxindosen.

När ny bedömning gjordes i december 2000 var tyroxindosen 0,1 mg $\times$ 1. Trots detta hade hon då återigen blivit trötta, mer frusen och känt krafterna avta. Vikten hade gått upp med 7,7 kg. TSH hade stigit till 24,2 mE/l, medan FT3 och FT4 sjunkit till 3,7 respektive 12,0 pmol/l. Hon hade, med andra ord, blivit både kliniskt och laboriemässigt mer hypotyreatisk trots stigande tyroxinsubstitution.

Ökande hypotyroidism – tänkbara förklaringar. Nedsatt intestinal resorption av tyroxin till följd av snabb tarmpassage skulle kanske kunna förklara sjukdomsutvecklingen. Det var emellertid inte så troligt, då patienten under behandlingen snarare haft besvär av förstoppning än av motsatsen.

Hämmad tyroxinpassage genom tarmväggen var inte heller en trolig förklaring, eftersom tyroxinkoncentrationen i blodet steg under tyroxinbehandlingens inledningsskede parallellt med att hypotyreosymtomen avtog.

Dålig behandlingsföljsamhet föreföll också osannolik, eftersom god patient-läkarkontakt hade etablerats och patienten upplevt tydlig förbättring under den inledande behandlingsperioden.

Tyroxinresistens var en fjärde möjlighet. Nyligen beskrevs i New England Journal of Medicine att detta kan ses hos hypotyreatiska kvinnor i samband med östrogenterapi [7]. För att få reda på om hon fått östrogenbehandling av annan läkare under tyroxinsubstitutionens gång utfrågades hon noggrant om intag av andra mediciner än tyroxin. Östrogenpreparat förnekades bestämt.

Däremot framkom att hon under en månads tid, med början i november 2000, ordinerats mianserin av sin psykiater. Dosen var 30 mg $\times$ 1, och orsaken var att hon trots sertralin- och tyroxinmedicineringen fortfarande kände sig nedstämd. Hon hade sålunda kortvarigt haft antidepressiv behandling med både sertralin och mianserin. Detta gav upphov till misstanken att interaktion mellan preparaten kanske kunde ha påverkat sjukdomsförloppet.

Metabolism av sertralin och mianserin

Sertralin hämmar selektivt återupptaget av serotonin i nervterminalerna. Det elimineras genom metabolism i levern, och metaboliterna utsöndras via njurarna. Cytokrom P450-enzym är involverade i levermetabolismen. Det gäller såväl CYP 2D6 som CYP 3A4 och CYP 2C19 [8-10].

Den aktiva substansen i mianserin tillhör piperazin-azepin-gruppen. Den exakta verkningsmekanismen bakom preparatets antidepressiva och anxiolytiska effekt hos människa är inte känd. Det är emellertid klarlagt att mianserin metaboliseras i levern av framför allt CYP 2D6, men även av CYP

3A4 [11]. De två preparaten utnyttjar och konkurrerar alltså om samma isoformer av cytokrom P450. Det borde kunna skapa förutsättningar för interaktion.

Metabol interaktion mellan mianserin och sertralin

Om mianserin ges till en patient som redan behandlas med sertralin är det rimligt att misstänka att sertralinkoncentrationen i blodet stiger som en följd av reducerad sertralinmetabolism i levern. Eventuella sertralinbiverkningar borde därigenom förstärkas och kanske bli kliniskt betydelsefulla.

I ett »Letter to the editor« i New England Journal of Medicine rapporterade McCowen och medarbetare 1997 att tyroxinsubstitutionen till hypotyreatiska patienter behövde ökas när sertralin tillfördes [12]. Mekanismen var för dessa forskare okänd.

Det har emellertid från annat håll spekulerats i att sertralin kan ha direkt hämmande effekt på sköldkörtelns hormonproduktion [13]. Hos patienter med redan tidigare defekt körtelvävnad (som vid Hashimototyreoidit) borde sertralintillförsel i så fall hämma tyreoidaefunktionen ytterligare. Mianserin behöver i sig inte ha en *direkt* hämmande effekt på sköldkörtelns hormonproduktion, men skulle kunna ge en sådan effekt *indirekt* genom hämning av leverns sertralinmetabolism.

Så vitt vi vet finns inga tidigare rapporter om att mianserin och sertralin interagerar på det sättet. Våra fynd talar emellertid för att kombinationen kan resultera i aggravering av en redan tidigare känd hypotyroidism. Patientuppföljningen gav ytterligare stöd åt den uppfattningen, eftersom de hypotyreatiska symtomen försvann och laboratoriebilderna normaliserades efter det att mianserinbehandlingen avslutats (december 2000).

Två månader senare (februari 2001) substituerades patienten med 0,125 mg tyroxin 5 dagar i veckan och med 0,15 mg övriga dagar. Hon hade då TSH på 3,9 mE/l, FT4 på 20,0 pmol/l och FT3 på 4,9 pmol/l. Efter ytterligare två månader (april 2001) – med en tyroxindos på 0,15 mg $\times$ 1 och oförändrad sertralindos – mådde patienten bra. Hon hade då minskat i vikt med 3,7 kg och hade ett TSH-värde på 0,9 mE/l, FT4 på 19 och FT3 på 5,3 pmol/l.

Referenser

1. Amino N, Tada H. Autoimmune thyroid disease/thyroiditis. In: DeGroot, editor. Endocrinology. 3d ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p. 726-41.
2. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appelton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. Clin Endocrinol 1995;43:55-68.
3. Marcocci C, Chiovata L. Thyroid-directed antibodies. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. The thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 414-31.
4. Lindstedt G, Lundberg PA, Sundbeck G, Edén S, Eggersten R, Nyström E. TSH och TPOAb bör vara förstahandsanalyser vid misstänkt tyreoidaefunktionsrubbning. Läkartidningen 2000;97:391-3-6.
5. Nyström E, Berg G, Jansson S, Lindstedt G, Törning O, Valdemarsson S. I: Nyström E, redaktör. Antikroppar mot tyreoperoxidas (TPO Ab, »Anti-TPO«). Klippan: Ljungbergs tryckeri AB; 1999. p. 42-3.
6. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. The thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 721-32.
7. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med 2001;344:1743-9.
8. Sproule BA, Otton V, Cheung SW, Zhong XH, Romach MK, Sellers EM. CYP2D6 inhibition in patients treated with sertraline. J Clin Psychopharmacol 1997;17:102-6.
9. Preskorn SH. Why are CYP enzymes important when considering SSRIs? In: Preskorn SH, editor. Clinical pharmacology of selective

- serotonin reuptake inhibitors. 1st ed. Caddo: Professional communications; 1996. p. 131-60.
10. Wang JH, Liu ZQ, Wang W, Chen XP, Shu Y, He N, et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP 2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:42-7.
 11. Koyama E, Chiba K, Tani M, Ishizaki T. Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the stereoselective metabolism of mianserin enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:21-30.
 12. McCowen KC, Garber JR, Spak R. Elevated serum thyrotropin in thyroxine-treated patients with hypothyroidism given sertraline. *N Engl J Med* 1997;337:1010-1.
 13. Harel Z, Biro FM, Tedford WL. Effects of long term treatment with sertraline (Zoloft) simulating hypothyroidism in an adolescent. *J Adolesc Health* 1995;16:232-4.

SUMMARY

Metabolic interaction
between psychopharmaceuticals
Probable cause of exacerbation
of hypothyroidism according to case report

Sven Röjdmärk, Christer von Bahr

Läkartidningen 2002;99:2854-6

Little is known about how psychotropic drugs influence thyroid function in man, but it has been reported that sertraline decreases the efficacy of levothyroxine in patients treated for hypothyroidism. Most psychotropic drugs are metabolized in the liver by cytochrome P450. Sertraline is metabolized by cytochrome P450 CYP 2D6, CYP 3A4, and CYP 2C19. Mianserin is metabolized by CYP 2D6, and to some extent also by CYP 3A4. Since both substances, at least in part, are metabolized by the same liver enzymes, drug interactions can be expected. In this article we describe such a possible interaction between sertraline and mianserin in a patient treated with levothyroxine for hypothyroidism (Hashimoto's thyroiditis). She displayed both clinical symptoms and laboratory data typical of hypothyroidism when long-term antidepressive sertraline therapy (100 mg/day) was transiently supplemented with mianserin (30 mg/day). All symptoms and signs of hypothyroidism disappeared completely when the mianserin treatment was discontinued. These findings imply that unexpected drug effects may occur in depressed patients with primary hypothyroidism if they are treated with both sertraline and mianserin. In such situations thyroid function should be checked carefully.

Correspondence: Sven Röjdmärk, Dept of Endocrinology and Diabetology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (sven.rojdmärk@ks.se)

Särtryck Läkartidningen

När Försäkringsmedicinska Sällskapet bildades för att främja försäkringsmedicinens utveckling samlades 14 artiklar publicerade i Läkartidningen 1996 till ett särtryck. Detta belyser hur försäkringsläkare arbetar inom allmän och privat försäkring och tar upp försäkringsmedicinska problem från patientens synvinkel.

Riskbedömning vid barnförsäkringar, etiska problem i samband med gentestning och försäkring, samt de kniviga ärenden som gäller nack-skulderbesvär, inklusive pisksnärtskador, behandlas bland annat i artiklarna.

Priset är 40 kronor

Försäkringsmedicin



Beställer härmed.....ex
av "Försäkringsmedicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker