
Selektive serotoninreopptakshemmere og interaksjoner

REDAKSJONELT

SPIGSET O

I dette nummer av Tidsskriftet presenteres en oversikt over interaksjonen mellom selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og migrenemidlet sumatriptan (1). Interaksjonen er en av flere til dels alvorlige interaksjoner som kan oppstå når et av SSRI-preparatene citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin og sertralin kombineres med andre legemidler. Pga. SSRI-preparatenes lange halveringstid oppstår interaksjoner ikke bare under pågående behandling, men også i opptil flere uker etter seponering.

Siden alle SSRI-preparatene har samme virkningsmekanisme, vil de farmakodynamiske interaksjonene være felles for alle legemidlene i gruppen. Man vil derfor vanligvis ikke tjene noe på å bytte SSRI-preparat hvis det har oppstått enfarmakodynamisk interaksjon.

Kombinasjonsbehandling med et annet legemiddel som forsterker den serotonerge neurotransmisjonen via en annen mekanisme enn hemning av reopptak av serotonin kan utløse et serotonergt syndrom. Symptomene er beskrevet i detalj i dette nummer av Tidsskriftet (1). Risikoen er størst når SSRI-preparatet kombineres med en irreversibel, uselektiv MAO-hemmer (bare tilgjengelig på registreringsfritak). Denne kombinasjonen er derfor absolutt kontraindisert (2). Man bør heller ikke kombinere SSRI-preparater med moklobemid. I noen slike tilfeller har symptomene vært svært alvorlige (3), og dødsfall har vært rapportert ved inntak av store doser (4). Av samme grunn bør man være forsiktig med kombinasjonsbehandling med antiparkinsonmidlet selegilin. Kombinasjonsbehandling med det angstdempende midlet buspironer vanligvis intet problem, men et serotonergt syndrom kan oppstå hvis midlene inntas i overdose (5). Det går som regel bra å kombinere et SSRI-preparat med litium, selv om enkelte tilfeller av serotonergt syndrom er rapportert. Symptomene i disse tilfellene har imidlertid vært relativt uskyldige, og sykehusbehandling har ikke vært påkrevd (6). Siden noen av symptomene ved serotonergt syndrom også kan forekomme ved overdosering av litium, bør man kontrollere serumkonsentrasjonen av litium i slike tilfeller.

Ved kombinasjonsbehandling med warfarin kan man i enkelte tilfeller få en økt blødningstendens selv om trombotest(TT)-verdien er uforandret (7). Dette skyldes SSRI-preparatenes hemning av serotoninmediert trombocyttagregasjon. I tillegg kan fluvoxamin hemme warfarins metabolisme og redusere TT-verdiene. Effekten på trombocytffunksjonen er mindrefor SSRI-preparatene enn for acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske midler, og kombinasjonen er, med unntak av fluvoxamin/warfarin, ikke kontraindisert. Man bør imidlertid være særlig oppmerksom hvis pasienten har entilstand som krever at TT-verdien må ligge lavt, siden sikkerhetsmarginen da er mindre. Vanligvis er det tilstrekkelig å oppfordre pasienten til å ta kontakt hvis det oppstår blåmerker, neseblødning etc. samt å kontrollere TT-verdiene oftere enn vanlig de første 1-2 ukene etter behandlingsstart med og seponering av SSRI-preparatet.

Kombinasjonen med alkohol frarådes av visse SSRI-produsenter, mens andre skriver i sin preparatomtale at det ikke er påvist noen interaksjon med etanol. Forsiktighetsreglene bygger utelukkende på upubliserte rapporter, og det er derfor ikke mulig å gi noen nærmere vurdering av innholdet. I det svenske Läkemedelsverkets bivirkningsregister finnes noen få tilfeller der pasienter som under behandling med et SSRI-preparat har inntatt rundt 100 ml ren etanol (ca. 21 pilseller en hel flaske rødvin), har reagert med uttalt aggressivitet. Det er uklart om inntak av mindre mengder alkohol kan fremkalle slike reaksjoner, og det er usikkert om disse reaksjonene skyldes en interaksjon med legemidlene. Historisk sett har sannsynligvis en betydelig andel av alle som er blitt behandlet med SSRI-preparater inntatt alkoholsamtidig, og SSRI-preparatene har også vært brukt i en viss utstrekning i behandlingen av alkoholikere. Hvis slikereaksjoner var et vanlig problem, burde det derfor ha vært rapportert oftere. Det finnes således ingen overbevisende dokumentasjon som gir grunnlag for å hevde at man må være totalt avholdende fra alkohol under pågående SSRI-behandling. Det kan imidlertid (som alltid) være grunn til å oppfordre til måtehold.

SSRI-preparatene brytes ned av ulike leverenzymmer som alle tilhører cytokrom P-450 (CYP)-systemet (8, 9). De fire viktigste enzymene er CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. CYP1A2 metaboliserer blant annet fluvoxamin, trisykliske antidepressiver, klopazepam, olanzapin og teofyllin. CYP2C19 metaboliserer blant annet citalopram, moklobemid og diazepam. CYP2D6 metaboliserer blant annet fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, mianserin, venlafaxin og trisykliske antidepressiver, samt en rekke neuroleptika, betablokkere og antiarytmika. CYP3A4 metaboliserer blant annet sertralin, nefazodon, alprazolam, cyklosporin A og kalsiumantagonister.

Den vanligste årsaken til farmakokinetiske interaksjoner er at SSRI-preparatene hemmer et av disse enzymene. Fluvoxamin er en sterk hemmer av CYP1A2 og CYP2C19. Fluvoxamin hemmer også CYP2C9, som bryter ned warfarin og fenytoin. Fluoxetin og paroxetin er sterke hemmere av CYP2D6. Ved kombinasjonsbehandling med et legemiddel som brytes ned av det samme enzymet som hemmes, vil resultatet bli en forhøyet konsentrasjon av dette med økt risiko for bivirkninger og toksiske effekter (8, 9). Et unntak er at fluoxetin og paroxetin reduserer eller opphever den analgetiske effekten av kodein. Årsaken er en hemning av kodeins metabolisme til morfin via CYP2D6.

De alvorligste interaksjonene oppstår når metabolismen av legemidler med smal terapeutisk bredde hemmes. Foreksempel bør fluvoxamin og teofyllin eller warfarin ikke kombineres, og kombinasjonen paroxetin eller fluoxetin og antiarytmika bør også unngås. Selv om farmakokinetiske interaksjoner i prinsippet kan håndteres ved å redusere dosen av det legemidlet som påvirkes, eventuelt basert på en serumkonsentrasjonsmåling, vil det som regel være enklere å velge legemidler som man i utgangspunktet vet ikke interagerer. Ved mistanke om en allerede oppstått farmakokinetisk interaksjon kan man ha god hjelp i å analysere serumkonsentrasjonen av de aktuelle legemidlene. Analysemetoder er nå tilgjengelig for samtlige SSRI-preparater og de aller fleste øvrige antidepressiver og neuroleptika.

Olav Spigset

LITTERATUR

1. Pomp E. Interaksjon mellom sumatriptan og selektive serotoninreopptakshemmere. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2809-10.
2. Sporer KA. The serotonin syndrome. Drug Saf 1995; 13: 94-204.
3. Spigset O, Mjörndal T, Lövhelm O. Serotonin syndrome caused by a moclobemide-clomipramine interaction. BMJ 1993; 306: 248.
4. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-clomipramine overdoses. Lancet 1993; 342: 1419.
5. Spigset O, Adielsson G. Combined serotonin syndrome and hyponatremia caused by a citalopram-buspirone interaction. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 61-3.
6. Spigset O, Öhman R. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction. Pharmacopsychiatry 1993; 26: 263-4.
7. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Psychosomatics 1996; 37: 12-6.
8. Bertilsson L, Dahl M-L. Polymorphic drug oxidation: relevance to the treatment of psychiatric disorders. CNS Drugs 1996; 5: 200-23.
9. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. Am J Psychiatry 1996; 153: 311-20.

Publisert: 10. august 1998. Tidsskr Nor Lægeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. februar 2026.