Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord sendes *tidsskriftet@legeforeningen.no*. Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer. Tidsskriftet praktiserer tilsvarsrett i henhold til Vancouvergruppens regler.

Noskapin og warfarin – en potensielt farlig interaksjon

Noskapin er et hostestillende middel som stort sett bare brukes i Skandinavia. Informasjon om stoffets egenskaper er derfor begrenset. Det er reseptfritt, og eventuell interaksjonsrisiko med andre legemidler vil ikke fanges opp på apotek eller hos lege dersom det ikke er nevnt i preparatomtalen.

I 2008 mottok RELIS Øst en bivirkningsmelding der en pasient som bruker warfarin fikk økt INR (> 8) etter å ha begynt med noskapin. I 2009 har vi mottatt ytterligere tre rapporter. Alle tilfellene ble oppdaget ved rutinekontroll hos lege og fikk heldigvis ingen medisinske konsekvenser.

Interaksjon mellom noskapin og warfarin er først nylig beskrevet, og begge publikasjonene er fra Sverige (1, 2). Interaksjonen er ikke beskrevet i internasjonale oppslagsverker (3) eller i preparatomtalen (4). I DRUID og i interaksjonskapitlet i *Norsk legemiddelhåndbok* er interaksjonen nevnt (5, 6). Årsaken til at interaksjonen er dårlig kjent, kan være at noskapin er lite brukt på verdensbasis. En annen årsak kan være at det er reseptfritt og dersom INR-stigningen ikke fører til alvorlig blødning, kan interaksjonen overses. Det kan også skje om pasienten blir innlagt med en blødning og ikke opplyser om inntak av noskapin.

Ved utgangen av 2006 var i alt åtte tilfeller rapportert til det svenske bivirkningsregisteret, ett tilfelle av blødning og sju tilfeller med INR-stigning (1). Scordo og medarbeidere beskrev fire tilfeller av INR-stigning fra et sentralsykehus i Sverige i 2007 (2). Dermed er det i alt kjent 11 tilfeller av økt INR og ett tilfelle av blødning i Sverige.

Interaksjon mellom warfarin og noskapin er altså ikke særlig godt kjent og er et utmerket eksempel på begrensninger i interaktive elektroniske interaksjonsdatabaser som skal si ifra om interaksjonspotensial for legemidler oppført på resepten. Noskapin er et reseptfritt legemiddel.

Interaksjonen illustrerer dessuten potensialet for alvorlige problemer med preparater som selges uten resept. Det er i tillegg risiko for at interaksjonen ikke vil oppdages ved eventuell sykehusinnleggelse dersom det ikke tas opp en god legemiddelstatus som omfatter reseptfrie legemidler. Informasjon i preparatomtale (4), Felleskatalogtekst og pakningsvedlegg er ikke oppdatert.

Apotek og leger må informere «Marevan-brukere» om at de må unngå noskapin. Tilfeller av INR-stigning og/eller blødning ved bruk av kombinasjonen meldes som bivirkning til RELIS.

Kirsten Myhr
RELIS Øst legemiddelinformasjonssenter

Litteratur

1. Ohlsson S, Holm L, Myrberg O et al. Noscapine may increase the effect of warfarin. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 277–8.
2. Scordo MG, Melhus H, Stjernberg E et al. Warfarin-noscapine interaction: a series of four case reports. Ann Pharmacother 2008; 42: 448–50.
3. Baxter K, red. Stockley's Drug Interactions. London: Pharmaceutical Press, elektronisk versjon. www.medicinescomplete.com/mc/stockley/current/login.htm? (21.1.2009).
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Noskapin. www.legemiddelverket.no/legemiddelsok (21.1.2009).
5. Spigset O, red. Drug Information Database (DRUID). www.interaksjoner.no/ (7.7.2008).
6. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. www.legemiddelhandboka.no/ (21.1.2009).

Manglende dokumentasjon i retningslinjene for antibiotikabruk

I Tidsskriftet nr. 20/2008 presenteres de nye retningslinjene for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten (1). I retningslinjene er de omhyggelig med å dokumentere hver terapianbefaling med referanser. En av målsettingene for behandling av impetigo er: «Lokalbehandling med *fucidin* bør ikkje brukast.» Anbefalingen er antiseptika som lokalbehandling og dikloksacillin til systemisk behandling (2).

Referansene omfatter bl.a. en Cochrane-oversikt og en britisk artikkel (3) som begge anbefaler topikal fusidin ved impetigo. Cochrane-oversikten kunne ikke dokumentere effekt av antiseptisk behandling.

Forklaringen på uoverensstemmelsen mellom referansene og anbefalingen er sannsynligvis å finne i Tidsskriftets artikkel om de nye retningslinjene. Den har en udokumentert påstand i avsnittet om impetigo: «Resistensen mot fusidinsyre har utviklet seg gradvis i løpet av de siste ti årene» (1).

In vitro-resistens i Staphylococcus aureus mot fusidinsyre har ifølge Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober *sunket* gradvis siden 2004 (4). En spesiell klon av gule stafylokokker med lavgradig resistens mot fusidinsyre har forårsaket et utbrudd av bulløs impetigo med topp i 2002–03 (5). Utbrudd med fusidinresistente kloner er observert i flere land, også i USA som ikke har fusidin på markedet (6). Slike klonale utbrudd oppstår uavhengig av forbruket av fusidin.

En artikkel om impetigo fra 2003 viste liten overensstemmelse mellom mikrobens følsomhet in vitro og effekt av antibiotikabehandling. Med hensyn til behandlingseffekten var det ikke fusidin, men dikloksacillin som kom dårligst ut (7).

En sannsynlig konsekvens av å velge bort fusidin som et behandlingsalternativ ved impetigo er økt forbruk av erytromycin (7). I løpet av de senere årene er det registrert en økning av erytromycinresistente pneumokokker (1). Det er selvsagt vanskelig å fastslå den eksakte årsaken til dette, men økningen var ikke helt uventet på bakgrunn av at et så nyttig behandlingsalternativ som fusidin ble ekskludert fra behandling av impetigo i 2003.

Avslutningsvis kan nevnes at en britisk ekspertgruppe nylig har revurdert terapianbefalinger ved impetigo og anbefaler fusidin som førstevalg til lokalbehandling (8). I Storbritannia opptrer den samme fusidinresistente impetigoklonen som i Norge.

Lise Kragøe Andresen
LEO Pharma

Litteratur

1. Eliassen KE, Fetveit A, Hjortdahl P et al. Nye retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2330–4.
2. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet, 2008: 133–6.
3. George A, Rubin G. A systematic review and a meta-analysis of treatments for impetigo. Br J Gen Pract 2003; 53: 480–7.
4. Veterinærinstituttet. NORM/NORMVET 2002–2007. www.vetinst.no/nor/Forskning/Rapporter/Norm-Norm-Vet-rapporten (11.2.2009).
5. Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen B-E. A fusidic-acid resistant clone of Staphylococcus aureus associated with impetigo bullosa is spreading in Norway. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 873–6.
6. Howden BP, Grayson, ML. Dumb and dumber – the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: emerging fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2006; 42: 394–400.
7. Rørtveit S, Rørtveit G. Epidemi av bulløs impetigo i Austevoll kommune år 2002. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 2557–60.
8. Retapamulin for impetigo and other infections. Drug Ther Bull 2008; 46: 76–9.

S. Rørtveit og medarbeidere svarer:

Når det gjeld bruk av lokalt fusidin, er retningslinjene for antibiotikabruk i allmennpraksis (1) identiske med tilrådingane frå