

Rationel FARMAKOTERAPI

11

Interaktioner mellem føde og lægemidler

Interaktioner mellem føde og lægemidler kan føre til en utilsigtet nedsættelse eller øgning af lægemidlets effekt. Konsekvenser i form af behandlingssvigt eller udvikling af toksiske bivirkninger kan forværre tilstanden.

De fleste føde-lægemiddel-interaktioner er farmakokinetiske, hvor fødeindtagelsen interagerer med lægemidlets absorption, fordeling, metabolisme eller elimination. Lægemidlernes fysiske-kemiske egenskaber har betydning for deres potentiale for føde-lægemiddel-interaktioner, og beslægtede lægemidler kan have vidt forskellige kemiske egenskaber og dermed forskellige føde-lægemiddel-interaktioner. Også måltidets størrelse, sammensætning og nøjagtige tidsmæssige relation til lægemiddelindtagelsen har indflydelse på udvikling af føde-lægemiddel-interaktioner. For mange lægemidler er lægemiddeffekten korreleret til mængden af optaget stof og dermed serumkoncentrationen, der derved bliver et centralt farmakokinetisk effektmål for føde-lægemiddel-interaktion. Da der dog ikke altid er en simpel sammenhæng mellem farmakokinetiske effektmål og farmakologisk effekt, bør også den farmakologiske effekt af føde-lægemiddel-interaktionen kvantificeres.

Antikoagulantia

Effekten af *warfarin* nedsættes som følge af direkte antagonisme ved indtagelse af K-vitaminholdige fødevarer som kål, broccoli og lever.

Dette formodes også at gælde *fenprocoumon*. Enkeltstående excessiv indtagelse af K-vitaminholdige fødevarer fører dog ikke til klinisk betydende ændring af effekten, og behandlingsresistens ses først ved betydelig daglig indtagelse gennem mindst en uge.

Midler med virkning på hjerte og kredsløb

Et højt indhold af kostfiber reducerer biotilgængeligheden af *digoxin* med 16-32%. Da det terapeutiske indeks for *digoxin* er snævert, kan en generel kostomlægning til en fiberig diæt give risiko for behandlingssvigt og medføre behov for dosisjustering.

Ved anvendelse af kaliumbesparende diuretika kan excessiv indtagelse af kaliumholdige fødevarer som bananer og spinat føre til udvikling af hyperkaliami.

For *nifedipin*kapsler samt *nifedipin*tabletter reduceres den initiale maksimale koncentration og dermed risikoen for koncentrationsafhængige bivirkninger ved samtidig fødeindtagelse, mens biotilgængeligheden og den kliniske effekt bevares.

Samtidig fødeindtagelse nedsætter biotilgængeligheden af *captopril* med 42-56%, dog uden at den hæmodynamiske eller humorale effekt påvirkes. Derimod er det klinisk betydende, at biotilgængeligheden af *perindopril* nedsættes med 35% ved fødeindtagelse, idet dette ledsages af nedsat effekt. Dette forklares ved, at man er forskellige steder på dosis-respons-kurven

**November 2002****Interaktioner mellem føde og lægemidler side 1****Akut exacerbation af KOL side 4**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

ved den anbefalede dosering af lægemidlet.

Biotilgængeligheden af lovastatin øges med 50% ved samtidig indtagelse af føde, hvilket giver en øget effekt. Derimod kan indtagelse af fibertilskud eller frugt som led i en kolesterolsænkende diæt kraftigt nedsætte absorptionen af lovastatin med risiko for behandlings-svigt. Biotilgængeligheden af pravastatin reduceres med 31% ved samtidig fødeindtagelse, dog uden at den lipidsænkende effekt påvirkes.

Dermatologiske midler

Biotilgængeligheden af aknemidlet isotretinoin øges med 72-86% ved indtagelse til eller kort efter et måltid, hvilket øger effekten. Da dosering af isotretinoin titreres efter klinisk effekt og forekomst af bivirkninger, bør isotretinoin tages i tilslutning til måltider.

Ved samtidig fødeindtagelse øges biotilgængelighed af psoriasismidlet acitretin med 91%, og den interindividuelle variabilitet i biotilgængelighed mindskes, hvorfor dosering til et måltid foretrækkes.

Antibakterielle midler

Biotilgængeligheden af tetracyclin reduceres med ca. 50% ved samtidig fødeindtagelse, med 50-65% ved samtidig indtagelse af mælkeprodukter og med op til 81% ved samtidig indtagelse af jern pga. kelatdannelse. Dette kan give risiko for behandlingssvigt. Selv beske- den anvendelse af mælk i te eller kaffe er tilstrækkeligt til at reducere absorptionen af tetracyclin med halvdelen. Biotilgængeligheden af doxycyclin reduceres med 30% ved indtagelse af mælkeprodukter.

Fødeindtagelse reducerer biotilgængeligheden af ampicillin med 22-50% og afkorter samtidig tidsrummet med baktericide koncentrationer, hvorved der opstår risiko for behandlingssvigt.

Effekten af samtidig fødeindta-

gelse på erytromycin afhænger af formuleringen. Biotilgængeligheden af erytromycinstearat (fx Abbotin) nedsættes med 18-79% ved indtagelse til eller umiddelbart efter et måltid. Hos voksne nedsættes biotilgængeligheden af erytromycinethylsuccinat (fx Abbotin Novum) med 35% ved fødeindtagelse, mens den hos børn øges med 100-185%, idet dog klinisk respons og stofkoncentrationer i blod og spyt ikke ændres. Biotilgængeligheden af erytromycin fra enterotabletter kan markant nedsættes ved fødeindtagelse resulterende i umålelige koncentrationer. En entydig anbefaling for erytromycin er vanskelig, men i vanlig dosering er risikoen for behandlingssvigt lille, og ofte foretrækkes indtagelse til måltider for at begrænse de gastrointestinale bivirkninger. Enterotabletformuleringen af erytromycin bør dog tages fastende for at reducere opholdstiden i ventriklen. Biotilgængeligheden af azitromycintabletter påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Biotilgængeligheden af ciprofloxacin reduceres med 30-36% ved indtagelse af mælkeprodukter pga. kelatdannelse, hvilket kan medføre risiko for behandlingssvigt over for moderat følsomme organismer. Ligeledes reduceres biotilgængeligheden af norfloxacin med 42-52% ved indtagelse af mælkeprodukter.

Antimykotika og tuberkulostatika

Biotilgængeligheden af itraconazol-kapsler øges med 31-163% ved samtidig fødeindtagelse, hvilket afspejles i et bedret klinisk respons. For ketoconazol foreligger modstridende oplysninger om effekten af fødeindtagelse, men sammenfattende er der ikke holdepunkter for, at fødeindtagelse kan medføre behandlingssvigt af ketoconazol.

Fødeindtagelse nedsætter biotilgængelighed af isoniazid med 12-43%, hvilket kan give risiko for behandlingssvigt. For rifampicin reduceres biotilgængeligheden med op til 26%, men tidsrummet

med baktericide koncentrationer påvirkes ikke.

Midler mod sygdomme i muskler, led og knogler

Biotilgængeligheden af penicillamin reduceres som følge af kelatdannelse med 51-59% ved samtidig fødeindtagelse og med 82% ved samtidig indtagelse af jern, hvilket afspejles i et nedsat klinisk respons.

Også bisfosfonater er potente kelatdannere. Biotilgængeligheden af clodronat reduceres med 31% ved indtagelse ½ time før et måltid, med 90% ved indtagelse til et måltid og er fortsat efter 2 timer reduceret med 66%. Tilsvarende reduceres biotilgængeligheden af alendronat med 85-90% ved indtagelse samtidig med og i mindst 2 timer efter et måltid, hvilket kan medføre behandlingssvigt. Indtagelse af kaffe eller appelsinsaft er tilstrækkeligt til at reducere biotilgængeligheden af alendronat med 60%. Clodronat og alendronat skal således indtages med vand mindst 2 timer efter og mindst ½-1 time før fødeindtagelse (fx før morgenmåltidet). For etidronat giver samtidig fødeindtagelse anledning til 100% malabsorption, mens dosering i midten af en 4-timers faste periode giver fuld klinisk effekt.

Midler mod sygdomme i centralnervesystemet

Biotilgængeligheden af carbamazepintabletter øges med 22% ved samtidig fødeindtagelse, og dosering med en varierende måltidsrelation kan give anledning til utilsigtede fluktuationer i serumkoncentration.

Biotilgængeligheden af levodopa er uændret eller marginalt nedsat med op til 27% ved samtidig fødeindtagelse, hvilket kan medføre en forsinket, afkortet eller utilstrækkelig behandlingseffekt. Udvikling af gastrointestinale bivirkninger kan dog betinge indtagelse til måltider. Meget høj indtagelse af aminosyrer (over 2 g protein pr. kg le-

gemsvægt) kan medføre kompetitiv hæmning af transporten af levodopa over blod-hjerne-barrieren og dermed mindske lægemiddel-effekten.

Antipsykotika og antidepressiva
Monoaminoxidasehæmmeren isocarboxazid er velkendt for den hypertensive krise, der kan udløses ved indtagelse af tyraminholdige fødevarer (overvejende ost). Reaktionen ses hos ca. 4% af patienter i behandling med isocarboxazid, men er formentlig sjældnere med diætetisk restriktion. Dødsfald som følge af intrakraniell blødning er beskrevet.

Midler mod parasitter

Biotilgængeligheden af malaria-midlet mefloquin øges med 33-40% ved samtidig fødeindtagelse, hvilket næppe har betydning for malariabehandling, men kan give anledning til nedsat malariabeskyttelse i profylaktiske regimer med ugentlig dosering.

Astmamidler

For de ældre såkaldte »ultraslow-release« formuleringer af teofyllin (beregnet til dosering én gang i døgn) kan samtidig fødeindtagelse give anledning til fænomenet »dose-dumping«, hvor en stor del af lægemidlet frigives på kort tid med risiko for toksiske virkninger.

Grapefrugtjuice

Grapefrugtjuice hæmmer cytokrom P450 (3A4). Indtaget i mængder over 3 glas om dagen kan medføre forhøjede koncentrationer af bl.a. terfenadin og dermed en øget risiko for arytmier.

Konklusion

Der er stor variation i omfang og klinisk relevans af føde-lægemiddel-interaktioner. De vigtigste tilfælde er forbundet med risiko for behandlingssvigt ved samtidig fødeindtagelse, særligt ved indtagelse af mælkeprodukter. I andre

tilfælde medfører samtidig fødeindtagelse en øget lægemiddelabsorption, der kan have terapeutisk konsekvens.

Anbefalingerne i denne artikel må generelt opfattes som vejledende. Mange variable forhold hos patienter som kostvaner, sygdomstilstande, polyfarmaci, compliance og særlig følsomhed for enkelte lægemidler gør, at behandlingen ofte må tilpasses individuelt. Lægen må forudsættes at have kendskab til potentielle føde-lægemiddel-interaktioner og derudfra afgøre, om de er relevante for den enkelte patient. Under hospitalsindlæggelse bør sygeplejersken som den centrale figur, der ofte ad-

ministrerer både lægemidler og føde, være bekendt med relevante føde-lægemiddel-interaktioner. I primærsektoren er det kun receptudstedende læge og eventuelt apoteket, der kan gøre patienten opmærksom på relevante føde-lægemiddel-interaktioner. Information på indlægssedler i medicinforpackninger læses kun af 7% af patienterne (information fra Sundhedsstyrelsen).

Lars E. Schmidt
Kim Dalhoff
Klinisk Farmakologisk afd. Q
H:S Rigshospitalet

Referencer
For referencer henvises til oversigtsartiklen: Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. Drugs 2002; 62: 1481-1502.

Tabel 1. Klinisk relevante føde-lægemiddel-interaktioner.

Lægemiddel	Effekt af fødeindtagelse	Rekommandation for indtagelse
Acitretin	Øget optagelse	Til måltid
Alendronat	Svært nedsat optagelse	½-1 time før morgenmåltid
Atovaquon	Øget optagelse	Til måltid eller med fedtholdig ernæringsdrik
Carbamazepin (tablet)	Variabelt øget optagelse	Med fast måltidsrelation
Ciprofloxacin	Binder til mælk	Uden mælkeprodukter
Clodronat	Svært nedsat optagelse	½-1 time før morgenmåltid
Didanosin	Svært nedsat optagelse	Fastende (gælder kun voksne)
Doxycyclin	Binder til mælk	Uden mælkeprodukter
Erytromycin (enterotablet)	Nedbrydes af mavesyre	Fastende
Etidronat	Svært nedsat optagelse	Midt i 4-timers fasteperiode
Ganciclovir	Øget optagelse	Til måltid
Indinavir	Svært nedsat optagelse	Fastende
Isocarboxazid	Reaktion med tyramin	Undgå tyraminholdige fødevarer
Isotretinoin	Variabelt øget optagelse	Med fast måltidsrelation
Itraconazol (kapsel)	Opløses kun ved surt pH	Til måltid
Levodopa	Nedsat optagelse	Fastende (hvis det tolereres)
Lovastatin	Øget optagelse	Til måltid (uden fibertilskud)
Mefloquin	Øget optagelse	Til måltid (især ved profylaktisk brug)
Melfalan	Nedsat optagelse	Fastende
Misoprostol	Langsomme absorption	Til måltid (færre bivirkninger)
Nifedipin (kapsel/tablet)	Langsomme absorption	Til måltid (færre bivirkninger)
Norfloxacin	Binder til mælk	Uden mælkeprodukter
Penicillamin	Svært nedsat optagelse	Fastende
Perindopril	Nedsat optagelse	Fastende
Saquinavir	Stærkt øget optagelse	Til hovedmåltid
Tacrolimus	Variabelt nedsat optagelse	Med fast måltidsrelation
Tetracyclin	Svært nedsat optagelse	Fastende
Warfarin	Modvirkes af K-vitamin	Undgå excessiv indtagelse af K-vitamin

Akut exacerbation af KOL

I Danmark registreres årligt hen ved 22.000 hospitalsindlæggelser som følge af akut exacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Herudover må der antages at være et mindst ligeså stort antal henvendelser i primær sektoren, som ikke umiddelbart fører til indlæggelse.

Symptomer

To kardinalsymptomer karakteriserer den akutte exacerbation i KOL:

- tiltagende dyspnø
- tiltagende mængde og purulens af ekspektorat

Herudover kan patientens almentilstand være påvirket af feber, hoste, bronkospasmer og øget hjerte- og respirationsfrekvens. Ved mild exacerbation ses blot ét af kardinalsymptomerne samt påvirket almentilstand, hvorimod to eller alle tre kardinalsymptomer er til stede ved moderat hhv. svær exacerbation.

Ætiologi

Ætiologien til exacerbation blandt danske KOL-patienter er dårligt belyst. I udenlandske undersøgelser

kan forskellige vira (> 70) påvises i ekspektoratet hos mere end 60% af patienter med akut exacerbation, hvoraf rhinovirus er den dominerende. Hos omkring 50% af patienter med akut exacerbation kan der i den akutte fase påvises patogene bakterier i ekspektoratet (overvejende *Haemophilus influenzae* og *Streptococcus pneumoniae*). Halvdelen af disse patienter er tillige bærere af de samme bakterier i stabil fase, og kvantitative undersøgelser har ikke entydigt kunnet påvise en øget koncentration af de pågældende bakterier under akut exacerbation.

Behandling

Glukokortikoid

Anvendelse af systemisk glukokortikoid støttes af et *Cochrane review*. Sammenlignet med placebo medfører glukokortikoidbehandling hurtigere bedring i såvel lungefunktion som symptomer, ligesom der ses færre behandlingssvigt herunder behov for indlæggelse. Effekten sætter ind i løbet af det første døgn og når sit maksimum efter 3 døgn. Trods fortsat behandling klinger effekten på lungefunktionen langsomt af og kan ikke påvises efter 2 uger. Der er ikke anvendt doser under 30 mg prednisolon (eller ækvivalent) daglig.

Antibiotika

Der er publiceret 11 placebokontrollerede randomiserede undersøgelser af effekten af forskellige antibiotika ved akut exacerbation i KOL. Undersøgelserne er meget heterogene, og glukokortikoid er ikke givet systematisk. En metaanalyse af 9 af disse undersøgelser har påvist en beskedent symptomatisk fordel ved behandling med antibiotika samt en stigning i peakflow på

gennemsnitlig 11 l/min. I tre af undersøgelserne har subgruppeanalyser vist en større symptomatisk effekt af antibiotika ved svær exacerbation end ved mild. I alle undersøgelser, hvor patienter med nyttilkommet infiltrat på røntgen af thorax er ekskluderet, sås ingen effekt af antibiotika.

Mykolytika

Anvendelse af mykolytika (fx acetylcystein) har ingen dokumenteret effekt på forløbet af akut exacerbation.

Konklusion

Kortvarig (< 14 dage) behandling med glukokortikoid i moderat dosis (= 30 mg prednisolon per døgn) bør gives til alle og bygger på god dokumentation. Anvendelse af antibiotika er mindre godt dokumenteret og bør alene reserveres til patienter med moderat/svær exacerbation samt i tilfælde, hvor samtidig pneumoni ikke kan udelukkes. Feber hos patient med kendt KOL uden kardinalsymptomer indikerer ikke nødvendigvis antibiotikabehandling. Da en del patienter er kronisk koloniserede med potentielt patogene bakterier, bør risiko for resistensudvikling have in mente.

Forslag til behandling af akut exacerbation i KOL fremgår af Box 1. Den foreslåede aftrapning af prednisolon er ikke evidensbaseret, men er traditionelt blevet anvendt ved KOL for at reducere risikoen for bivirkninger. Antibiotika er valgt ud fra kendskab til følsomhed af de hyppigst forekommende bakterier.

Steffen Thirstrup
Nefrologisk afd. P
H:S Rigshospitalet

Litteraturliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Instituttet.

Box 1.

Peroral glukokortikoid til alle

- Prednisolon 37,5 mg 1.-3. dag
- Prednisolon 25 mg 4.-6. dag
- Prednisolon 12,5 mg 7.-9. dag

Antibiotika – hvis indiceret (se tekst)

- Fenoxymetylpenicillin 2 MIE ×3 dgl. 7-10 døgn
- Ved manglende klinisk effekt efter 2 døgn: Pivampicillin 500 mg ×3 i 7-10 døgn
- Ved penicillinallergi*: Erytromycin 500 mg ×3 i 7-10 døgn

* Azithromycin bør fortrinsvis undgås pga. risiko for behandlingssvigt og komplikationer hvis forværringen skyldes *S. pneumoniae*.