

? RELIS

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

RELIS Sør (Rikshospitalet) tlf: 23 07 53 80 • RELIS Øst (Ullevål US) tlf: 23 01 64 11 • RELIS Vest (Haukeland sykehus) tlf: 55 97 53 60
RELIS Midt-Norge (Regionsykehuset i Trondheim) tlf: 73 55 01 58 • RELIS Nord-Norge Regionsykehuset i Tromsø) tlf: 77 64 58 92

Salazopyrin, Ciproxin, flagyl og perifer neuropati

Spørsmål til RELIS

Pasienten, en 56 år gammel kvinne, ble kolektomert for ulcerøs colitt. Senere utviklet hun en polyartritt. Har brukt Salazopyrin EN (sulfasalazin), Flagyl (metronidazol) og Ciproxin (ciprofloksacin). Siste to måneder raskt utviklende polyneuropati. Hun har normal spinalvæske og MR av caput og columna. EMG/nevrografi viser lett sensorimotorisk polyneuropati av både axonal og demyeliniserende type. Det er ingen holdepunkter for myopati. Alle tre legemidlene er seponert, og hun er i bedring på prednisolon i høye doser. Fins det rapporter om perifer neuropati ved behandling med nevnte legemidler?

Sulfasalazin

Sulfasalazin er en azoforbindelse av sulfapyridin og 5-aminosalisylsyre (5-ASA, mesalazin). Begge komponenter kan gi bivirkninger.

Etter peroralt inntak absorberes ca. 20–30 prosent av sulfasalazin fra tynntarm, resten spaltes i kolon til 5-ASA og sulfapyridin. 5-ASA absorberes bare delvis, resten utskilles direkte i feces (1). I leveren acetyleres og hydroksyleres sulfapyridin. Acetyleringshastighet er individuell, hvilket kan ha konsekvens for konsentrasjonen av sulfapyridin og for forekomst av doserelaterte bivirkninger. Risiko for slike bivirkninger er økt hos langsomme acetylatorer (ca. 1/3 av normalbefolkningen) (1).

I preparatomtalen (SPC) er perifer neuropati nevnt som en sjelden bivirkning ved bruk av sulfasalazin (< 1/1000) (2a). Dette understøttes av en annen kilde (3).

I en oversiktsartikkel om aminosalisylater og deres plass i behandlingen av kronisk inflammatorisk tarmsykdom (4) angis det at bivirkninger ved bruk av sulfasalazin forårsaker seponering hos 10–20 prosent av pasientene, mens de nyere substansene, som 5-ASA og olsalazin, tolereres godt av de fleste pasienter. Det angis videre at neuropati er en bivirkning som kan opptre ved bruk av sulfasalazin, men som ikke opptrer ved de nyere substansene (4). Det er imidlertid funnet en kasuistikk hvor man mistenker at utviklingen av sensorimotorisk polyneuropati var forårsaket av 5-ASA (5).

Det er også foretatt søk i WHO sin bivirkningsdatabase*. Det foreligger 97 rapporter om neuropatier ved samtidig behandling med sulfasalazin (6a).

Ciprofloksacin

I preparatomtalen (SPC) for Ciproxin (ciprofloksacin) er perifer neuropati ikke nevnt som bivirkning ved bruk av preparatet (2b).

En publikasjon tar for seg 45 kasuistikker hvor bivirkninger i det perifere nervesystem er assosiert med bruk av fluorokinoloner (7). Man fant at i 36 av de 45 rapporterte tilfellene var de perifere neuropatiene av alvorlig ka-

rakter og involverte flere organsystemer. Symptomene varte mer enn tre måneder i 71 prosent av kasuistikkene, og mer enn et år i 58 prosent. Opptreden av perifere nevropatier skjedde vanligvis hurtig, i de aller fleste tilfellene (84 prosent) innen en uke. Seksti kurer med fluorokinoloner var foreskrevet, av disse var 11 kurer med ciprofloksacin.

I en annen publikasjon ble 37 rapporter om perifere sensoriske forstyrrelser ved samtidig bruk av fluorokinoloner gjennomgått (8). Rapportene var meldt til svenske legemiddelmyndigheter. Hos to tredjedeler av pasientene oppsto bivirkningen innen 1 uke etter oppstart. Parestesier forekom hos 81 prosent av pasientene. Nummenhet/hypoestesi ble rapportert i 51 prosent av tilfellene, smerte/hyperestesi i 27 prosent og muskelsvakhet i 11 prosent. Hos 71 prosent av pasientene var bivirkningene gått tilbake innen to uker etter seponering. Mulige predisponerende faktorer var nedsatt nyrefunksjon, diabetes, lymfekreft eller behandling med andre legemidler hvor nevropati er en kjent bivirkning.

I WHO sin bivirkningsdatabase* finner man 93 rapporter om nevropatier ved samtidig bruk av ciprofloksacin (6b).

Metronidazol

Perifer nevropati er en kjent toksisk effekt av metronidazol. I preparatomtalen til metronidazol er det nevnt at bivirkningen er rapportert i tilfeller hvor det er gitt langvarig og intensiv behandling med totaldoser over 30 g (2c). Dette stemmer overens med de tilfellene som er publisert i litteraturen (9,10).

En kilde (11) beskriver at sentralnervøse symptomer kan oppstå med standard doser av metronidazol, men at det oftest er relatert til høye doser og over lang tid. Man regner med at nevropati, hovedsakelig av sensorisk natur, har en insidens på 6 prosent. De fleste tilfellene er rapportert hos Crohn's pasienter som har brukt høye doser, men også hos pasienter som har brukt metronidazol på andre indikasjoner.

Man har ved hjelp av elektrofysiologiske studier forsøkt å påvise mekanismen for nevropati av metronidazol, resultatene som er presentert viser tap av sensorisk nervepotensial i det distale segmentet av nervefibrene og med degenerering av distale sensoriske aksoner. Man mener at alvorlighetsgraden og konsekvensene sannsynligvis er relatert til den totale mengden metronidazol som er gitt (11).

Det er også publisert flere tilfeller av perifer nevropati ved samtidig bruk av metronidazol. I ett tilfelle utviklet en ung

kvinne med Crohn's sykdom perifer nevropati etter å ha inntatt metronidazol 2000 mg/dag i 50 dager. Pasientens nevropatiske symptomer bedret seg betraktelig etter at metronidazol ble seponert men hun hadde fortsatt symptomer to år senere (12).

I WHO sin bivirkningsdatabase* finner man 495 rapporter om nevropatier ved samtidig bruk av metronidazol (6c).

En litteraturgjennomgang viser at polynevropati og Guillain-Barre syndrom også kan ha en direkte sammenheng med kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Dette tyder på at perifere nevrologiske funn i noen tilfeller kan anses som ekstraintestinale manifestasjoner ved inflammatorisk tarmsykdom (13–15).

Konklusjon

Perifere nevropatier ser ut til å kunne forekomme som bivirkning ved bruk av både sulfasalazin, ciprofloksacin og metronidazol. Frekvensen ser ut til å være høyest for metronidazol, og er da oftest relatert til høye doser og bruk over lang tid. For sulfasalazin ser perifer nevropati ut til å være en sjelden bivirkning. I preparatomtalen til ciprofloksacin er ikke perifere nevropatier nevnt som bivirkning, men tilstanden er rapportert i en rekke publiserte kasuistikker. I WHO sin bivirkningsdatabase finner man en rekke rapporter om nevropatier ved samtidig bruk av alle tre substansene.

Werner Frøyenes

Rådgiver, cand.pharm., RELIS Vest, Haukeland Universitetssykehus

Referanser:

1. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. <http://www.legemiddelhandboka.no> (09.1.2004).
2. Statens legemiddelverk. a) Salazopyrin EN (SPC). <http://www.legemiddelverket.no/spc/spc.htm>. (sist oppdatert 5.1.2004). b) Ciproxin (SPC). (sist oppdatert 2.4.2004). c) Flagyl (SPC) (sist oppdatert 26.3.2002).
3. Physicians' Desk Reference®. AZULFIDINE (sulfasalazin) MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 119 expires 3/2004.
4. Klotz U. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millennium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(5): 353-62.
5. Ono K et al. Sensorimotor polyneuropathy with 5-aminosalicylic acid: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience* 2003; 10(3): 386-9.
6. Verdens Helseorganisasjon (WHO). Bivirkningsdatabase, a) Søk sulfasalazin 7.5.2004. b) Søk ciprofloksacin 7.5.2004. c) Søk metronidazol 7.5.2004.
7. Cohen JS. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones (abstract). *Ann Pharmacother* 2001; 35(12): 1540-7.
8. Hedenmalm K, Spigset O. Peripheral sensory disturbances related to treatment with fluoroquinolones. *J. Antimicrob Chemother* 1996; 37: 831-7.
9. Kapoor K et al. Evaluation of metronidazole toxicity: A prospective study. *Int Journ Clin Pharm Research* 1999; 19 (3): 83-88.
10. Freedman B et al. Metronidazole -induced peripheral neuropathy. *Journ Applied Therap Research* 2000; 3 (1): 49-54.
11. Dukes MNG, Aronson JK editors. *Meyler's Side Effects of Drugs* 2000; 14th ed.: 977.
12. Boyce EG et al. Persistent metronidazole-induced peripheral neuropathy. *DICP* 1990; 24 (1): 19-21.
13. Larrode P et al. Peripheral neuropathy associated with intestinal inflammatory disease. *Neurologia* 2001; 16(3): 133-7.
14. Moormann B et al. Peripheral neurological symptoms associated with Crohn's disease. *Nervenarzt* 1999; 70(12): 1107-11.
15. Duval L et al. Peripheral polyneuropathy during a relapse of Crohn's disease. *Revue de Medecine Interne* 1997; 18(3): 230-2.

*) WHO understreker at datauttrekk fra bivirkningsdatabasen ikke representerer WHO's offisielle syn og at dataene ikke er homogene med tanke på innsamling gjennom spontanrapporteringssystemer eller dokumenterer en sikker sammenheng mellom det aktuelle legemiddelet og bivirkningen.