



RELIS

Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer 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.

Polyfarmasi og legemiddelinteraksjoner som risikofaktorer for metformin-assosiert laktacidose

AV TRUDE GIVERHAUG, *cand.pharm., dr.scient.* og ELISABET NORDMO, *cand.pharm., RELIS Nord-Norge.*

RELIS har mottatt en bivirkningsmelding på metformin. Det dreier seg om en livstruende reaksjon med blant annet laktacidose hos en diabetiker, som også brukte flere andre legemidler. Tilstanden bedret seg, men melder er skeptisk til å starte opp igjen med metformin da vedkommende er usikker på hva som har utløst laktacidosen. Vi presenterer her det aktuelle tilfellet og diskuterer hendelsesforløpet opp mot symptomer og legemiddelbruk.

Kasuistikk

En 63 år gammel kvinne med mangeårig hypertensjon, tidligere gjennomgått hjerteinfarkt, kjent diabetes mellitus type 2 og normal nyrefunksjon ble funnet ikke-kontaktbar i hjemmet. Forut for dette hadde hun vært behandlet med Ery-Max (erytromycin) i sju dager på mistanke om luftveisinfeksjon. Ved innleggelse i sykehus hadde hun et blodsukkernivå på 1,1 mmol/l, hun var hypoterm (33,4°C), hypotensiv (BT 86/62 mmHg) og sinusbradykard, og blodprøver viste akutt nyrsvikt og metabolsk acidose (pH 7,0, base-excess -21, s-kreatinin 699 µmol/l, urea 31,8 mmol/l, laktat 11,7 mmol/l, CRP 31 mg/l, kalium 7,1 mmol/l). Pasienten responderte dårlig på væskebehandling, bikarbonat og noradrenalin, og ble derfor dialysert. S-kreatinin falt da til rundt 100 og diuresen kom godt i gang igjen. Mot slutten av innleggelsen ble pasienten igjen hypertensiv.

Legemidler

VED INNLEGGELSE:

- Ery-Max (erytromycin) 500 mg x 3 mot luftveisinfeksjon (siste sju dager før innleggelsen)
- Felodipin (felodipin) 10 mg x 1
- Atenolol (atenolol) 50 mg x 1
- Micardis Plus (telmisartan/hydroklortiazid) 80/12,5 mg x 1
- Glucophage (metformin) 1000 mg x 2
- Insulin Insulatard 18 + 16 IE
- Simvastatin (simvastatin) 20 mg x 1
- Marevan (warfarin) 2,5 mg etter liste
- Albyl-E (acetylsalisylsyre) 75 mg x 1
- Neurontin (gabapentin) 300 mg 2 x 3

UNDER INNLEGGELSEN ble erytromycin erstattet med cefuroksim (mot infeksjon) og pasienten fikk Klexane (enoksaparin) inntil mobilisering. Det er ikke angitt i epikrisen hvorvidt det ble gjort andre endringer i medisineringsen under innleggelsen.

VED UTSKRIVNING ble cefuroksim byttet til meropenem. Atenolol ble byttet ut med Selo-Zok (metoprolol) 50 mg x 1. Behandling med metformin ble gjenopptatt.

Symptomer og legemiddelbruk

Hypoglykemi

Pasienten hadde et blodsukker på 1,1 mmol/l da hun ble funnet, og hun var ikke kontaktbar. Dette tilsier at matinntaket har vært for lavt; i seg selv, eller i forhold til insulinbruken. Metformin gir i liten grad hypoglykemi.

Akutt nyresvikt

Det er flere mulige årsaker til pasientens akutte nyresvikt. En kombinasjon av hypotensjon, dehydrering og behandling med angiotensin II – reseptorantagonist (AT₂-blokker, her: telmisartan) synes sannsynlig. Erytromycin hemmer CYP3A4, som metaboliserer felodipin, og gir om lag tredoblet plasmakonsentrasjon av felodipin (1). Atenolol utskilles renalt og vil akkumuleres proporsjonalt med avtagende nyrefunksjon. Reell eksponering for felodipin og atenolol blir derfor betydelig høyere enn det doseringen skulle tilsi, med tilsvarende økt antihypertensiv effekt. Hydroklortiazid øker diuresen, og i tillegg vil infeksjon, kanskje med feber og dårlig allmenntilstand, kunne føre til redusert væskeinntak. For øvrig er diaré en vanlig bivirkning av erytromycin (2), men det er ikke angitt i epikrisen at dette har vært et problem her. AT₂-blokkere dilaterer efferente nyrearterier, og behandlingen kan i seg selv gi en s-kreatininstigning på opp mot 30 prosent (3). Det er angitt i epikrisen at kvinnen hadde normal nyrefunksjon med s-kreatinin på 70 µmol/l om lag 1 måned før hendelsen. Ved blodtrykksfall og/eller dehydrering vil reduksjonen i glomerulært filtrasjonsstrykk kunne bli stort nok til å utløse en akutt nyresvikt. Vi anser det således som sannsynlig at nyresvikten har sammenheng med flere av de legemidlene kvinnen brukte, men at infeksjon og oppstart med erytromycin kan ha vært viktige utløsende faktorer.

Acidose/Laktacidose

Laktacidose er en sjelden, men alvorlig bivirkning av metformin (4). Risikoen øker med avtagende nyrefunksjon da metformin utskilles i nyretubuli. Mekanismen bak metforminindusert laktacidose er for øvrig uklar. Laktatnivået hos den aktuelle pasienten var betydelig høyere enn det som vanligvis ses ved akutt nyresvikt per se, og vi anser det som sannsynlig at laktacidosen er relatert til akkumulering av metformin sekundært til nedsatt nyrefunksjon.

Sinusbradykardi

Plasmakonsentrasjonen av atenolol vil øke når nyrefunksjonen avtar, og økt betablokade kan være en forklaring på kvinnens bradykardi. Hyperkalemi kan også gi bradykardi. Videre angir preparatomtalen at overdosering av felodipin kan gi bradykardi, selv om takykardi er en vanligere bivirkning av dette medikamentet (5).

Hyperkalemi

Høyt kaliumnivå skyldes nok i dette tilfellet hovedsakelig nyresvikten, men hyperkalemi er også en kjent bivirkning av legemidler med effekt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som for eksempel telmisartan (3). Vi er ikke kjent med pasientens s-kalium før denne hendelsen.

Oppsummering

Laktacidosen hos denne pasienten er mest sannsynlig relatert til akkumulering av metformin sekundært til nyresvikt. Den primære årsaken til at situasjonen oppstod er trolig et fall i glomerulær filtrasjonsrate på grunn av hypotensjon, mulig dehydrering, samt behandling med AT₂-blokker. Økte plasmakonsentrasjoner av felodipin og atenolol, henholdsvis på grunn av interaksjon med erytromycin og avtagende nyrefunksjon, kan ha medført et betydelig blodtrykksfall. Pasienten kan dessuten ha vært dehydrert på grunn av infeksjon og behandling med antibiotikum og tiazid, og med AT₂-blokker tilstede vil nyrene i mindre grad enn ellers være i stand til å kontrahere efferente nyrearterier for på den måten å opprettholde filtrasjonsstrykket.

Klinisk betydning

Behandling med metformin bør kunne gjenopptas når pasientens nyrefunksjon er normalisert. Generelt er det imidlertid grunn til å minne om at pasienter som behandles med AT₂-blokker (eller ACE-hemmer) utgjør en risikogruppe med tanke på akutt nyresvikt, og at redusert nyrefunksjon øker risikoen for metformin-indusert laktacidose. AT₂-blokker eller ACE-hemmer kan seponeres midlertidig ved dehydrering og/eller hypotensjon for eksempel relatert til oppkast, diaré, feber, infeksjoner og lignende, og pasienter bør være informert om dette.

Erytromycin hemmer CYP3A4 i leveren og kan således øke effekten av andre legemidler som metaboliseres via disse enzymene. I hvilken grad slike interaksjoner har klinisk relevans må vurderes ut fra hver enkelt pasients sykdomsbilde og legemiddelbruk.

Referanser

1. Spigset O, (red.). Drug Information Database (DRUID) <http://www.interaksjoner.no/> (Søk 07.01.2010).
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Ery-Max. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 17.09.2008).
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Micardis Plus. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 29.5.2009).
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Glucophage. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 13.6.2008).
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Felodipin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 08.09.2008).