

Fenytoinforgiftning forårsaket av interaksjon med tiklopidin

Legemiddelinteraksjoner kan forårsake uklare sykdomsbilder.

En 58 år gammel mann ble lagt inn i sykehus i 1999 med hjerneslag som tentativ diagnose. Det viste seg at årsaken til hans nevrologiske symptomer var en fenytoinforgiftning. Pasienten hadde epilepsi og hadde brukt fenytoin i ni år uten å bli overdosert. Han hadde fått tiklopidin i to uker i forbindelse med en koronar stenting 5–7 uker tidligere. Den sannsynlige årsak til overdoseringen var interaksjon mellom tiklopidin og fenytoin.

Pasienthistorien viser at tilsynelatende helt forskjellige legemidler kan påvirke hverandre i betydelig grad.

Fenytoin brukes i behandlingen av epilepsi på indikasjonene partielle anfall, generaliserte tonisk-kloniske anfall og status epilepticus. Fenytoin metaboliseres i leveren av cytokrom P450-enzymene CYP2C9/10 og CYP2C19 (1). Det er store individuelle forskjeller i metaboliseringskapasitet. Gjennomsnittlig halveringstid er ett døgn, men det kan ta opptil 28 dager fra oppstart før man når stabilt nivå (2). Fenytoin gir enzyminduksjon og øker dermed sin egen og visse andre medikamenters metabolisme. Fenytoins metabolisme kan også hemmes av andre medikamenter. Alt dette bidrar til at fenytoin har et stort interaksjonspotensial med andre medikamenter. I tillegg har fenytoin metningskinetikk, og det terapeutiske vinduet er lite slik at det er vanskelig å beregne individuell dosering.

Tiklopidin hemmer ADP-indusert blodplateaggregasjon og brukes i profylakse mot trombedannning ved stentimplantasjon i koronararteriene. Tiklopidin kan også brukes som sekundærprofylakse mot residiv av cerebrovaskulær sykdom der man ikke kan bruke acetylsalisylsyre pga. bivirkninger. Kunnskapen rundt tiklopidins metabolisme og farmakokinetikk er begrenset. Tiklopidin metaboliseres i leveren og hemmer cytokrom P450-systemet. Donahue og medarbeidere har vist at tiklopidin hemmer CYP2C19 (3). Hos mennesker har man funnet at tiklopidin hemmer metabolismen av fenazon (4), teofyllin (5), R-warfarin (6) og fenytoin (7).

Vi beskriver en pasient som ble innlagt med et sykdomsbilde som ble oppfattet som mulig apopleksi, men som viste seg å være fenytoinforgiftning, sannsynligvis på bak-

Anders Erik Astrup Dahm

adahm@chello.no

Medisinsk divisjon

Odd Brørs

Klinisk kjemisk avdeling

Laboratoriemedisinsk divisjon

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Dahm AEA, Brørs O.

Phenytoin toxicity caused by interaction with ticlopidine

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 278–80.

Background. Drug interactions may cause diverse clinical symptoms.

Material and methods. A case history.

Results. A 58-year-old man was admitted to hospital with suspected stroke. It turned out that his neurological symptoms were caused by phenytoin intoxication. The patient had previously taken phenytoin for epilepsy for nine years without being intoxicated. Hospital records revealed that he had received ticlopidine for two weeks in connection with a coronary stent procedure five to seven weeks earlier. The probable cause of the phenytoin intoxication was interaction between ticlopidine and phenytoin.

Interpretation. This case history demonstrates that apparently unrelated drugs may interact and result in serious toxicity.

grunn av en interaksjon mellom fenytoin og tiklopidin. Pasienthistorien illustrerer også fenytoins metningskinetikk.

Pasienten. Pasienten var en 58 år gammel mann som hadde brukt fenytoin etter to grand mal-anfall i 1991. For øvrig var han behandlet med transurethral blærehalsinjisjon i 1995 og hadde fått diagnostisert hiatushernie i 1999 som årsak til øsofagittsymptomer.

10.7. 1999 ble han innlagt med et sepsisliknende sykdomsbilde. Blodprøvene tatt ved innkomst viste CRP 157 mg/l, alkaliske fosfataser 481 U/l, LD 7880 U/l, ALAT 1470 U/l, ASAT 3550 U/l, NT 34 %, leukocytter $17,3 \cdot 10^9/l$, normale verdier for elektrolytter og nyrefunksjonsprøver, hemoglobin og glukose. Serum-fenytoin var 56 µmol/l. Han hadde T-inversjoner i EKG. Tilstanden ble oppfattet som en urosepsis og en toksisk hepatitt og det var mistanke om koronarsykdom. Fordi man også fryktet paracetamolforgiftning, ble han behandlet med N-acetylcystein. Han fikk mecillinam, ciprofloksacin, ampicillin og amoksisillin for sin urosepsis.

Månedet før innleggelsen hadde han brukt omeprazol for en antatt refluksøsofagitt og hadde tatt større doser av dette medikamentet enn forskrevet, 40–60 mg om dagen. Omeprazol ble seponert dagen etter innleggelsen og transaminaseverdiene falt de neste dagene. Fire dager etter innleggelsen ble det konstatert et subendokardialt hjerteinfarkt (EKG-forandringer, forhøyet tropo-

nin T-nivå og karakteristisk angina pectoris-anamnese). Han fikk acetylsalisylsyre, metoprolol og dalteparin. Ni dager senere ble det gjort koronar angiografi med perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) pluss stent. Han ble utskrevet dagen etter i velbefinnende med fenytoin 300 mg + 200 mg, acetylsalisylsyre 160 mg × 1, atorvastatin 10 mg × 1, metoprolol 100 mg × 1 fast og tiklopidin 250 mg × 2 i to uker. 16 dager etter utskrivningen var han på hjertemedisinsk poliklinikk. Han hadde selv seponert atorvastatin og halvert metoprololdosen pga. svimmelhet. Symptomene ble oppfattet som uttrykk for hypotensjon.

Fem uker etter første innleggelse ble han innlagt på nytt på grunn av svimmelhet, ustøhet, fall og forbigående dysartri som startet ca. ti dager tidligere. Av medisiner brukte han nå acetylsalisylsyre 160 mg × 1 og fenytoin 300 mg + 200 mg. Etter noen dager ble det målt serum-fenytoin 266 µmol/l (40–80 µmol/l er terapeutisk område). Fenytoin ble seponert og etter to dager var serum-fenytoin 203 µmol/l, og de aktuelle symptomene avtok. Målinger av fenytoin i serum ble gjentatt inntil verdiene var innen terapeutisk område. Etter hvert som serumnivåene falt, forsvant gradvis de nevrologiske utfallene. Tilstanden ble oppfattet som en fenytoinforgiftning. Figur 1 illustrerer hvordan fenytoinkonsentrasjonen avtok som funksjon av tiden etter et mønster som er typisk for metningskinetikk.

Diskusjon

Man kan tenke seg flere årsaker til at denne pasienten fikk hemmet metabolismen av fenytoin og dermed ble intoksikert på en tidligere adekvat dose.

Han hadde under første innleggelse en hepatitt som kunne tenkes å svekke leverens evne til å metabolisere fenytoin. Imidlertid hadde pasienten høye ALAT- og ASAT-verdier samtidig med at serum-fenytoinnivået var i terapeutisk område. De neste fire til fem dagene falt transaminasekonsentrasjonene til nesten normale verdier. Dette viser at leveraffeksjonen ikke var forbundet med øyeblikkelig fenytoinnivå.

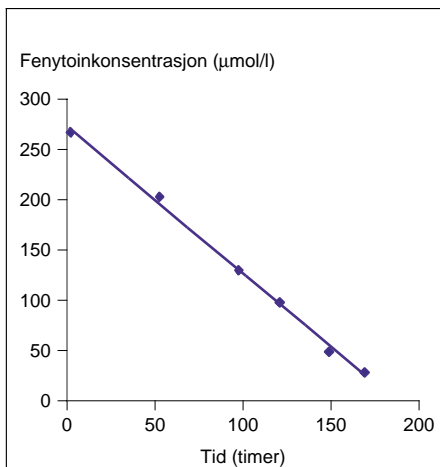
Pasienten hadde nettopp gjennomgått et hjerteinfarkt. Man kan spekulere på om redusert hjertefunksjon kunne gi redusert blodgjennomstrømning og oksygenering i lever og derved redusere leverens metaboliske kapasitet. Dette er imidlertid ikke beskrevet tidligere.

En tredje forklaring kunne være en interaksjon mellom fenytoin og et annet medikament som førte til nedsatt metabolisme av fenytoin. Fenytoin metaboliseres av cytokrom P450-oksidasene CYP2C9 og CYP2C19. Rett før, under eller rett etter det første sykehusoppholdet fikk han i en periode følgende medikamenter: metoprolol, atorvastatin, mecillinam, ciprofloksacin, dalteparin, amoksisillin, ampicillin, acetylsalisylsyre, omeprazol, acetylcystein og ti-

klopidin. Disse medikamentenes eliminering og plass i sykehistorien er angitt i tabell 1. Bortsett fra tiklopidin er det ikke holdpunkter for interaksjon med fenytoin.

Vi fant seks rapporter om fenytoinforgiftning etter interaksjon med tiklopidin hos pasienter som hadde brukt fenytoin pga. epilepsi og fått tiklopidin av ulike grunner (stenting, bypassoperasjon i underekstremitetene, atrieaneurisme, slagprofylakse) (3, 8–12). Symptomene på overdosering hadde startet fra en til seks uker etter at tiklopidinbehandling ble igangsatt, gjennomsnittlig ca. tre og en halv uke etter. Vår pasient begynte å klage over forgiftningssymptomer innen to uker etter oppstart, slik at sammenhengen i tid stemmer med det de andre rapportene beskriver.

Mekanismen for interaksjon mellom fenytoin og tiklopidin er usikker. Donahue og medarbeidere (3) gjennomførte et laboratorieforsøk med humane levermikrosomer, der de undersøkte hemningen av CYP2C9 og CYP2C19 ved forskjellige konsentrasjoner av tiklopidin. De ekstrapolerte laboratoriefunnene til en tenkt klinisk situasjon med fenytoin og tiklopidin i terapeutiske serumnivåer, og fant at tiklopidin hemmet CYP2C9 med 0,15–0,85% og CYP2C19 med 15–34%. De konkluderte derfor med at



Figur 1 Fall i serumkonsentrasjonen av fenytoin i løpet av perioden. Mellom første måling (0 timer) og annen måling (50 timer) fikk pasienten 100 mg fenytoin. Kurven er tilnærmet rettlinjert i et ikke-logaritmisk diagram typisk for metningskinetikk. Teoretisk kunne man ut fra de 2–3 første målingene estimert tidspunktet for når serumkonsentrasjonen av fenytoin ville komme ned i terapeutisk nivå og startet opp med fenytoin igjen da

tiklopidin og fenytoin interagerer via CYP2C19.

Senere har de samme forfatterne gjort et klinisk forsøk der det ble gitt tiklopidin til pasienter som ble behandlet med fenytoin monoterapi. Det ble vist at tiklopidin reduserte fenytoin-clearance (7).

Vi mener det er mest sannsynlig at en interaksjon mellom tiklopidin og fenytoin forårsaket vår pasients fenytoinintoksikasjon, hovedsakelig via en hemning av CYP2C19.

Bruk av fenytoin er en kontraindikasjon mot bruk av tiklopidin. Dersom man likevel ønsker å bruke tiklopidin bør man kontrollere serumkonsentrasjonen av fenytoin med gjentatte målinger og redusere fenytoindosen ut fra dette.

Sykehistorien viser at to tilsynelatende helt forskjellige medikamenter kan påvirke hverandre i betydelig grad. Interaksjonen mellom fenytoin og tiklopidin er kjent og beskrevet flere ganger. Den er også nevnt i Felleskatalogens kapittel om legemiddelinteraksjoner. Til tross for dette var ingen av legene som behandlet pasienten klar over legemiddelinteraksjonen. Dette tyder kanskje på at leger ikke er oppmerksomme nok på legemiddelinteraksjoner som mulig komplikasjon.

Litteratur →

Tabell 1 Medikamentene pasienten brukte før fenytoinintoksikasjonen, medikamentenes metabolisme og relasjon til sykehistorien

Medikament	Metabolisme	Relasjon til sykehistorien
Metoprolol	Metaboliseres av CYP2D6 Ikke kjent å interagere med fenytoin	Gitt ved det første sykehusoppholdet Senere ble dosen redusert, før pasienten seponerte medikamentet
Atorvastatin	Metaboliseres av CYP3A4 Ikke kjent å interagere med fenytoin	Gitt ved det første sykehusoppholdet Senere seponert av pasienten
Mecillinam	Liten grad av metabolisme Skilles hovedsakelig ut i nyrene	Gitt i en begrenset periode ved det første sykehusoppholdet
Ciprofloksacin	Liten grad av metabolisme Skilles hovedsakelig ut i nyrene Interagerer muligens med fenytoin	Brukt i ett døgn 6–7 uker før fenytoinforgiftningen
Dalteparin	Utskilles i nyrene	Gitt i en begrenset periode ved det første sykehusoppholdet
Amoksisicillin	Liten grad av metabolisme Skilles hovedsakelig ut i nyrene	Gitt i en begrenset periode ved det første sykehusoppholdet
Ampicillin	I noen grad metabolisert, resten skilles ut i nyrene	Gitt i en begrenset periode ved det første sykehusoppholdet
Acetylsalisylsyre	Metaboliseres i lever Acetylsalisylsyre i store doser øker effekten av fenytoin	Gitt fra første sykehusopphold
Omeprazol	Metaboliseres av CYP2C19 Kan hemme fenytoinmetabolismen	Seponert 6–7 uker før fenytoinforgiftningen Serumkonsentrasjonen av fenytoin var innenfor normalområdet da omeprazol ble seponert
N-acetylcystein	Metaboliseres i lever Ingen kjente interaksjoner	Brukt noen timer 6–7 uker før fenytoinforgiftningen
Tiklopidin	Metaboliseres i lever og kan hemme fenytoin-clearance	Brukt samtidig med fenytoin i to uker

→

Litteratur

1. Levy RH. Cytochrome p450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 1995; 36 (suppl): 8–13.
2. Browne TR. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology* 1998; 51 (suppl 4): 2–7.
3. Donahue SR, Flochart DA, Abernethy DR, Ko JW. Ticlopidine inhibition of phenytoin metabolism mediated by potent inhibition of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 572–7.
4. Knudsen JB, Bastian W, Sefton CM, Allen JG, Dickinson JP. Pharmacokinetics of ticlopidine during chronic oral administration to healthy volunteers and its effects on antipyrine pharmacokinetics. *Xenobiotica* 1992; 22: 579–89.
5. Colli A, Buccino G, Cocciolo M, Parravicini R, Elli GM, Scaltrini G. Ticlopidine-theophylline interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 358–62.
6. Giddal BE, Sorkness CA, McGill KA, Larson R, Levine RR. Evaluation of a potential enantioselective interaction between ticlopidine and warfarin in chronically anticoagulated patients. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 33–8.
7. Donahue S, Flochart DA, Abernethy DR. Ticlopidine inhibits phenytoin clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 563–8.
8. Lopez-Ariztegui N, Ochoa M, Sanchez-Migallon MJ, Nevado C, Martin M. Intoxicacion aguda por fenitoina secundaria a interaccion con ticlopidina. *Revista de Neurologia* 1998; 154: 1017–8.
9. Rindone JP, Bryan G. Phenytoin toxicity associated with ticlopidine administration. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1113.
10. Riva R, Cerullo A, Albani F, Baruzzi A. Ticlopidine impairs phenytoin clearance: a case report. *Neurology* 1996; 46: 1172–3.
11. Privitera M, Welty TE. Acute phenytoin toxicity followed by seizure breakthrough from a ticlopidine-phenytoin interaction. *Arch Neurol* 1996; 53: 1191–2.
12. Klaassen SL. Ticlopidine-induced phenytoin toxicity. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1295–8.

○

AnnONSE

Bokomtaler



- 329** Retterstøl N, Mortensen MS,
red
Disasters and after effects
- 329** Knudsen Ø jr., red
**Akuttmedisinsk sykepleie
utenfor sykehus**
- 329** Laane MM, Lie T
**Håndbok i mikroskopi og
fremstilling av preparater**
- 330** Auplish S,
Hossain-Ibrahim MK
**Extended matching questions
for the MRCS**