

## Kasuistik

# Livstruende forgiftning med rifampicin, fusidinsyre og itraconazol

Nanna Reiter<sup>1, 2</sup>, Julie Bjerre Tarp<sup>3</sup>, Hasse Møller-Sørensen<sup>4</sup>, Morten Østergaard<sup>4</sup>, Jesper Kjærgaard<sup>5</sup> & Tonny Studsgaard Petersen<sup>2, 6, 7</sup>

1) Anæstesiologisk Afdeling Z, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2) Giftlinjen, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 3) Hjerterafdeling Y, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 4) Afdeling for Bedøvelse, Operation og Intensiv Behandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Afdeling for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 7) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V07240461. doi: 10.61409/V07240461

Rifampicin er et antibiotikum med udbredt anvendelse til behandling af infektioner med mykobakterier, herunder tuberkulose, hidrosadenitis suppurativa og komplicerede *Staphylococcus aureus*-infektioner. Toksiske virkninger af rifampicin kan forekomme selv i terapeutisk dosering (600-1.200 mg/dag), er velbeskrevne og består primært af gastrointestinale og neurologiske gener. Behandling kan medføre rødfarvning af sekreter og kan ved overdosering udløse red man syndrome [1]. Dødsfald som følge af rifampicin er rapporteret ved doser mellem 14 og 60 g. I denne sygehistorie udviklede en ung rask mand akut kardiogent shock og behov for ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO) efter indtag af ni g rifampicin i kombination med itraconazol og fusidinsyre.

## SYGEHISTORIE

En 19-årig mand indtog angiveligt 9 g rifampicin, 4,2 g itraconazol, 7,5 g fusidinsyre og 600 mg ibuprofen i suicidalt øjemed. Patienten var ikke i behandling med rifampicin, havde ikke indtaget andre stoffer og havde inden indlæggelsen en enkelt opkastning med indhold af pillerester. Ved indlæggelsen 16 timer efter indtag klagede han over hovedpine, svimmelhed og lette smerter under højre kurvatur. I et ekg fandt man sinustakykardi, en puls på 121 og et blodtryk på 122/95 mmHg. Huden var orangemisfarvet, og blodprøver viste let forhøjet laktat og bilirubin på 90 µmol/l.

På 32. time efter indtag udviklede han trykkende bryst smerter og blodtryksfald til 80/50 mmHg uden effekt af volumenresuscitation med krystalloid. Ved et ekg fandt man ikke tegn på akut iskæmi, og troponin T var forhøjet (212 ng/l). Bedside transtorakal ekkokardiografi (TTE) viste et betydeligt fald i pumpefunktionen med venstre ventrikels uddrivningsfaktion (LVEF) på 30%. I løbet af få timer forværredes tilstanden til kardiogent shock (LVEF 10% og laktatacidose, pH 7,28, og P-laktat 9-11 mmol/l) med lungeødem. Akut behandling med diuretika, noninvasiv ventilation samt noradrenalininfusion blev iværksat lokalt, og patienten blev overflyttet til nærmeste ECMO-center. Grundet cirkulatorisk kollaps blev venoarteriel ECMO hurtigt tilkoblet, og behandling med plasmaferese og hæmoadsorption initieret med CytoSorb-Adsorber, og gentagne doser aktivt kul blev givet på mistanke om klinisk betydende lægemiddelinteraktion med markant forlænget varighed af forgiftningen.

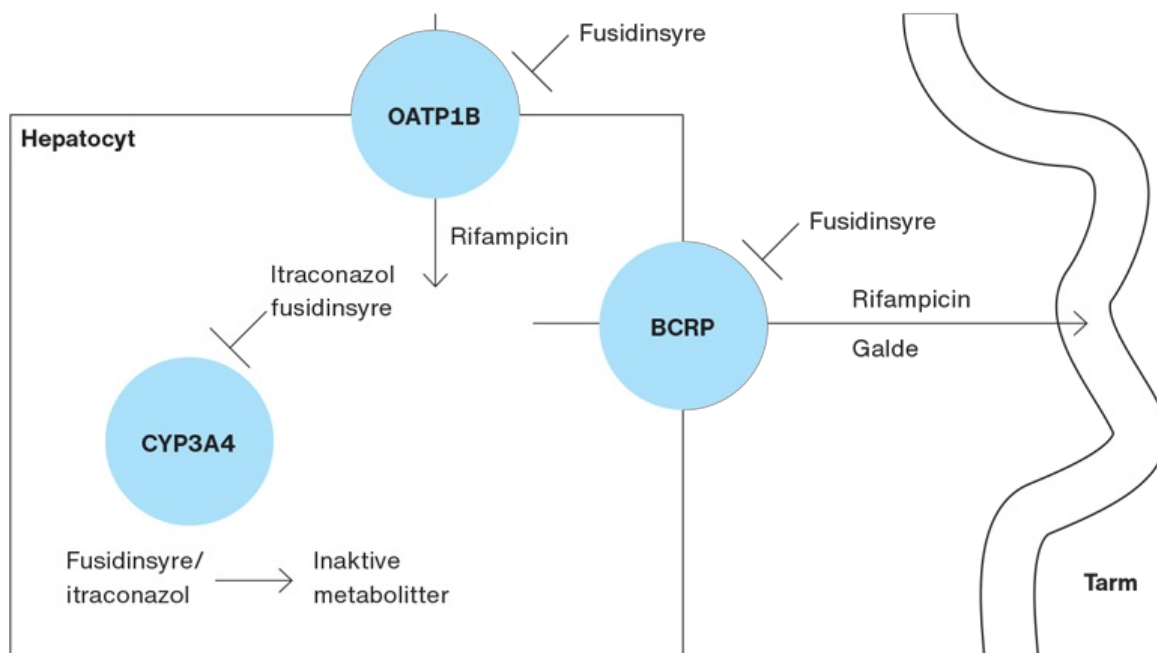
Patienten fik frakoblet ECMO og blev ekstuberet fem dage efter forgiftningen og kunne to dage herefter udskrives til en psykiatrisk afdeling. En måned efter udskrivelsen havde patienten ingen kardiopulmonale klager, og TTE viste normalværdi for LVEF.

## DISKUSSION

Kardiotoksicitet grundet rifampicin er tidligere beskrevet efter indtag af mindst 14 g førende til dødsfald [2, 3]. Klinisk erfaring med overdosering af itraconazol er begrænset, dog med beskrevet hjerteinsufficiens efter længevarende terapeutisk højdosisbehandling. Grundet den lavere indtagne dosis rifampicin var progression i symptomerne ikke forventet.

Rifampicin interagerer med mange lægemidler gennem CYP3A4-induktion, men dette påvirkede ikke patientens forløb, da induktionen kræver flere dage at udvikle. Ved samtidig behandling med rifampicin og itraconazol i terapeutiske doser kan det være nødvendigt at øge itraconazoldosis. Itraconazol har desuden flere interaktioner på grund af sin hæmning af CYP3A4, men rifampicin metaboliseres ikke af dette enzym. Et studie har vist, at fusidin hæmmer transportproteinerne OATP1B1 og breast cancer resistance protein (BRCP), hvilket reducerer elimination af rifampicin [4], mens itraconazol hæmmer CYP3A4, der omdanner fusidin, hvorved rifampicineliminationen forlænges yderligere [5] (Figur 1). Grundet induktion falder både biotilgængelighed og halveringstid for rifampicin, fusidin og itraconazol ved fast rifampicinbehandling. Rifampicinnaivitet kan derfor være en medvirkende årsag til udvikling af kardiotoksicitet. Behandlingen af rifampicinforgiftning er primært organunderstøttende og kan ultimativt inkludere ECMO, der kan give tid til reversering af toksiciteten. Rifampicin undergår enterohepatisk recirkulation, som kan brydes ved gentagne doser aktivt kul, selv sent i forløbet, hvilket øger udskillelsen. Fusidinsyre har høj proteinbinding og relativt lavt fordelingsvolumen, hvorfor plasmaferese og hæmoadsorption teoretisk kan øge eliminationen.

**FIGUR 1** Den formodede komplekse interaktion mellem rifampicin, fusidinsyre og itraconazol hos en behandlingsnaiv patient. Fusidinsyre hæmmer transporten af rifampicin ind i hepatocytterne og udskillelsen af rifampicin ud i galden. Fusidin og itraconazol omsættes i leveren, der hæmmes af fusidin og itraconazol. Hos en patient i fast behandling med rifampicin vil både CYP3A4 og BRCP være induceret, dvs. til stede i markant større mængde, hvilket vil reducere konsekvenserne af en overdosering.



BCRP = breast cancer resistance protein; CYP3A4 = cytokrom P450 3A4; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide.

Selv i doser, der normalt ikke anses for toksiske, kan rifampicin forårsage livstruende kardiotoxicitet på grund af lægemiddelinteraktioner. Denne case illustrerer vigtigheden af at have lægemiddelinteraktioner in mente ved uforudsete kliniske forløb, og at ECMO kan have afgørende betydning som organunderstøttende behandling i forgiftningstilfælde.

**Korrespondance** *Nanna Reiter*. E-mail: [nanna.Reiter@regionh.dk](mailto:nanna.Reiter@regionh.dk)

**Antaget** 12. december 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 24. februar 2025

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** *Ugeskr Læger* 2025;187:V07240461

doi [10.61409/V07240461](https://doi.org/10.61409/V07240461)

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

## Life-threatening cardiotoxicity with rifampicin, fusidic acid, and itraconazole

We describe in this case review of life-threatening cardiotoxicity and the need for ECMO treatment following rifampicin, fusidic acid, and itraconazole intake in a previously healthy 19-year-old rifampicin-naive man. The pronounced cardiotoxicity, despite a relatively low dose of rifampicin (9 g), was due to the concurrent intake of itraconazole and fusidic acid, which inhibit the elimination of rifampicin. This case illustrates the importance of considering drug interactions in unforeseen clinical scenarios and the possibility of bridging with ECMO to organ recovery in cases of life-threatening poisoning.

## REFERENCER

1. Holdiness MR. A review of the Redman syndrome and rifampicin overdose. *Med Toxicol Advers Drug Exp.* 1989;4(6):444-51. <https://doi.org/10.1007/BF03259925>
2. Poitrineau Y, Barthélemy J, Rouby D et al. Fatal rifampicin poisoning. *Thérapie.* 1993;48(3):271-3.
3. Rechciński T, Plewka M, Kurpesa M et al. Clinical presentation of ST-elevation acute coronary syndrome in the course of intoxication with megadose of rifampicin. *Kardiol Pol.* 2006;64(9):994-8.
4. Bel F, Bourguignon L, Tod M et al. Mechanisms of drug-drug interaction between rifampicin and fusidic acid. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(8):1862-1864. <https://doi.org/10.1111/bcp.13277>
5. Chen D, Lin XX, Zhao Q et al. Screening of drug metabolizing enzymes for fusidic acid and its interactions with isoform-selective substrates in vitro. *Xenobiotica.* 2017;47(9):778-784. <https://doi.org/10.1080/00498254.2016.1230795>