

Effet indésirable médicamenteux grave

Hypoglycémie symptomatique et insuffisance rénale aiguë sévère sous cotrimoxazole

Valeria Widmer^a, médecin diplômée; Selina Späni^b, pharmacienne diplômée; Barbara Zimmermanns^{d,e}, médecin diplômée; Oliver Von Stöckmann^{b,d}; Dr méd. Felix Burkhalter^c; Prof. Dr méd. Jörg Leuppi^a; Prof. Dr méd. Anne Leuppi-Taegtmeier^{b,d,e}

Kantonsspital Baselland, Liestal: ^a Universitäres Zentrum Innere Medizin; ^b Klinische Pharmakologie und klinische Pharmazie; ^c Universitäres Zentrum Innere Medizin: Nephrologie; ^d Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^e Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Basel

Contexte

Le cotrimoxazole (Bactrim®, Nopil® forte) est une association de sulfaméthoxazole et de triméthoprim, qui exerce une action bactéricide synergique via l'inhibition de la synthèse bactérienne de l'acide folique. Cet antibiotique fréquemment utilisé peut être associé à des effets indésirables graves, en particulier à des doses élevées, telles qu'elles sont indiquées dans les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*. La littérature ne contient que peu de descriptions de cas d'hypoglycémie induite par le cotrimoxazole [1, 2], l'un des principaux facteurs de risque de survenue de cet effet indésirable potentiellement fatal étant la présence d'une insuffisance rénale. Toutefois, cet effet indésirable médicamenteux a également été décrit chez des personnes sans problèmes rénaux [3].

Présentation du cas

Anamnèse

Une patiente âgée de 88 ans (poids corporel 73 kg) a été adressée en urgence par son médecin de famille en raison de douleurs rétrosternales irradiant dans les deux bras et d'une dyspnée croissante. Dès son admission, la patiente capable de discernement a refusé des mesures interventionnelles ou de médecine intensive en raison d'une qualité de vie déjà dégradée. L'anamnèse n'a révélé aucun signe d'infection. L'anamnèse personnelle de la patiente

comprenait une cardiopathie hypertensive au sens d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (IC-FEp), des antécédents d'hémorragie diverticulaire et une suspicion de vascularite associée aux c/p-ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles à fluorescence cytoplasmique/périnucléaire).

Status

Sur le plan clinique, la patiente présentait un état général réduit; elle était stable sur le plan hémodynamique (pression artérielle 126/76 mm Hg, pouls 80/min) et afebrile (température 36,6 °C), avec des signes de décompensation cardiaque biventriculaire incluant des œdèmes prononcés des membres inférieurs, des râles pulmonaires bibasaux et une saturation en oxygène réduite de 86% en air ambiant, augmentant à 96% sous 4 L d'oxygène (lunettes nasales). Les veines du cou n'ont pas pu être évaluées de manière concluante; l'auscultation cardiaque était sans particularité. L'abdomen était souple, sans douleur à la pression ni résistance; l'examen neurologique était sans particularité, à l'exception d'un léger tremblement postural symétrique.

Résultats

L'hémogramme a révélé une légère anémie normochrome normocytaire, avec des substrats normaux (acide folique, vitamine B12 et statut martial). Les leucocytes étaient dans la norme.

Les analyses biochimiques ont mis en évidence une hypokaliémie et une légère hyponatrémie (potassium 3,1 mmol/l [3,5–5,1 mmol/l] et sodium 135 mmol/l [136–145 mmol/l]). La créatinine à l'admission était de 104 µmol/l (créatinine de base de la patiente autour de 80 µmol/l [45–84 µmol/l]), correspondant à un débit de filtration glomérulaire (DFG) de 41 ml/min/1,73 m²; la fraction excrétée de l'urée était de 16%, ce qui était le plus vraisemblablement indicateur d'une genèse prérénale. La protéine C réactive (CRP) était augmentée, s'élevant à 23 mg/l (<5 mg/l). En outre, une élévation du NT-proBNP («N-terminal pro-brain natriuretic peptide») de 6932 ng/l (<125 ng/l) a été observée, constituant un signe possible de décompensation cardiaque. Dans la mesure où la troponine T hs était également augmentée, s'élevant à 223 ng/l (<14,0 ng/l), et en présence de dépressions des segments ST nouvellement apparues dans les dérivations I et aVL, un syndrome coronarien aigu a été envisagé comme diagnostic différentiel en plus de la décompensation cardiaque. Comme la patiente refusait une coronarographie, il n'y a pas eu de contrôle de l'évolution de la troponine, ce qui n'avait pas de conséquences. Une embolie pulmonaire n'a été recherchée que par la suite dans le cadre du diagnostic différentiel.

La radiographie conventionnelle du thorax chez la patiente allongée n'a révélé aucun signe d'épanchement pleural ou de remodelage cardiopulmonaire, ni d'infiltrats pneumoniques.

Tableau 1: Posologies selon l'information professionnelle [4] et le Sanford Guide [5] en cas de clairance de la créatinine >30 ml/min

	Posologie maximale selon l'information professionnelle par voie intraveineuse et orale par 24 h pour 70 kg de PC [4]	Posologie indiquée selon le Sanford Guide par voie intraveineuse par 24 h pour 70 kg de PC [5]	Posologie indiquée selon le Sanford Guide par voie orale par 24 h [5]
Triméthoprim	1400 mg	1050–1400 mg	960 mg
Sulfaméthoxazole	7000 mg	5250–7000 mg	4800 mg

En cas de clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min, la dose journalière doit être réduite de 50% [4, 5].
h: heures; PC: poids corporel.

Tableau 2: Posologie du cotrimoxazole chez la patiente présentée

	Patiente présentée Voie intraveineuse par 24 h Jour 1–3	Patiente présentée Voie orale par 24 h Jour 4–7	Patiente présentée Voie orale par 24 h Jour 8–9
Triméthoprim	960 mg	1200 mg	480 mg
Sulfaméthoxazole	48000 mg	6000 mg	2400 mg
DFGe ml/min/1,7 m²	40–33	38–28	28

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; h: heures.

En raison de la CRP élevée et de la dyspnée, un frottis a été effectué pour le SARS-CoV-2, qui s'est révélé négatif.

L'analyse d'urine a montré une leucocyturie et une bactériurie, mais en présence de cellules épithéliales pavimenteuses, ce résultat a été considéré comme une contamination et l'analyse n'a pas été répétée.

Traitements médicamenteux préalables

Chez la patiente, une suspicion de vascularite associée aux c/p-ANCA avait été postulée deux mois avant l'admission; la CRP légèrement élevée à l'admission (23 mg/l) a été interprétée dans ce contexte, la recherche d'un foyer infectieux s'étant révélée négative. En présence d'une insuffisance rénale, le traitement immunosuppresseur établi par méthotrexate 10 mg/semaine a été remplacé par de l'azathioprine (Imurek®) au début de l'hospitalisation, conformément à l'évaluation rhumatologique conjointe. Le traitement préexistant par prednisolone (Spiricort®) 20 mg/jour a été poursuivi. Les autres médicaments incluaient des anti-hypertenseurs (diurétiques de l'anse et antagoniste calcique) et un inhibiteur de la pompe à protons. La patiente n'a pas reçu de prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.

Prise en charge

En raison d'une décompensation cardiaque postulée, un traitement diurétique a été initié. Malgré cela, la patiente avait de plus en plus besoin d'une oxygénothérapie. Une gazométrie

artérielle a révélé une insuffisance respiratoire partielle. Du fait d'une suspicion d'embolie pulmonaire, une scintigraphie pulmonaire a été réalisée au lieu d'une angiographie en raison de l'insuffisance rénale. Cette scintigraphie a fait apparaître, outre des embolies pulmonaires (sous-)segmentaires bilatérales, une nouvelle consolidation pleurale circonscrite dans le segment supérieur du lobe inférieur gauche. Comme la patiente suivait depuis un mois un traitement immunosuppresseur par méthotrexate et prednisolone, un lavage bronchoalvéolaire a en outre été réalisé en raison de l'augmentation des paramètres infectieux (CRP 42 mg/l), dans lequel *Pneumocystis jirovecii* a pu être détecté par immunofluorescence à l'examen cytologique. L'antibiothérapie débutée empiriquement, du fait d'une suspicion de pneumonie secondaire à l'infarctus pulmonaire, a été modifiée, en passant de la ceftriaxone au cotrimoxazole adapté au poids: le tableau 1 compare la posologie maximale selon l'information professionnelle [4] à la posologie intraveineuse et orale indiquée selon le Sanford Guide [5]; la posologie doit être adaptée en particulier chez les patientes et patients âgés dont la fonction rénale est réduite [4].

Initialement, la patiente a reçu 4 ampoules de Bactrim® à 400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprim par voie intraveineuse toutes les 8 heures. Après trois jours, la dose a été portée à 2,5 comprimés de 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprim, trois

fois par jour, par voie orale, ce qui équivaut à une augmentation de la dose. En présence d'une augmentation des paramètres de rétention rénale, la dose a été réduite au Jour 8 (tab. 2).

Malgré une hypoxémie documentée de 6,8 kPa (en air ambiant) à la gazométrie artérielle, la dose de prednisolone établie de 20 mg par jour a été maintenue et n'a pas été augmentée.

Évolution

Au 10^e jour après le début du traitement par cotrimoxazole à dose élevée, la patiente non diabétique a développé une hypoglycémie symptomatique de 2,1 mmol/l (3,6–5,6 mmol/l), mesurée en laboratoire. À l'examen clinique, la patiente présentait un score de Glasgow (Glasgow Coma Scale [GCS]) de 7 points (ouverture des yeux: 1 point; réaction verbale: 2 points; réaction motrice: 4 points). Elle était hémodynamiquement instable (pression artérielle 92/52 mm Hg, pouls 49/min), avec une tendance connue à l'hypotension et à la bradycardie.

Les analyses de laboratoire ont par ailleurs montré une augmentation de la créatinine à 310 μ mol/l, correspondant à une chute du DFG à 11 ml/min/1,3 m² (créatinine à l'admission 104 μ mol/l), accompagnée d'une hyponatrémie de 130 mmol/l.

Suite à une perfusion de 100 ml de solution de glucose à 20%, la patiente était à nouveau éveillée et adéquate (GCS 15 points). L'hypoglycémie a dû être corrigée pendant 24 heures par des perfusions répétées de glucose (cumul

Le cas particulier

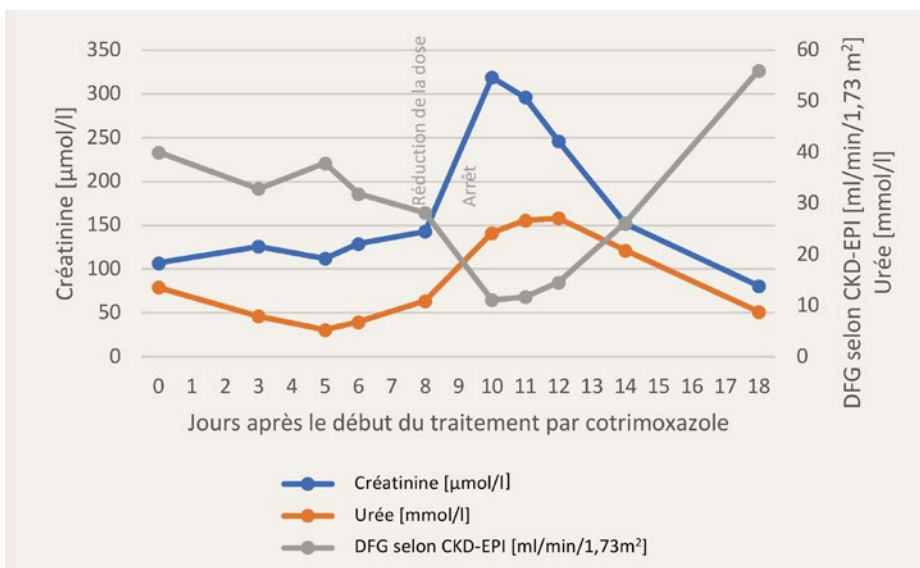


Figure 1: Évolution de la fonction rénale.

DFG: débit de filtration glomérulaire; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

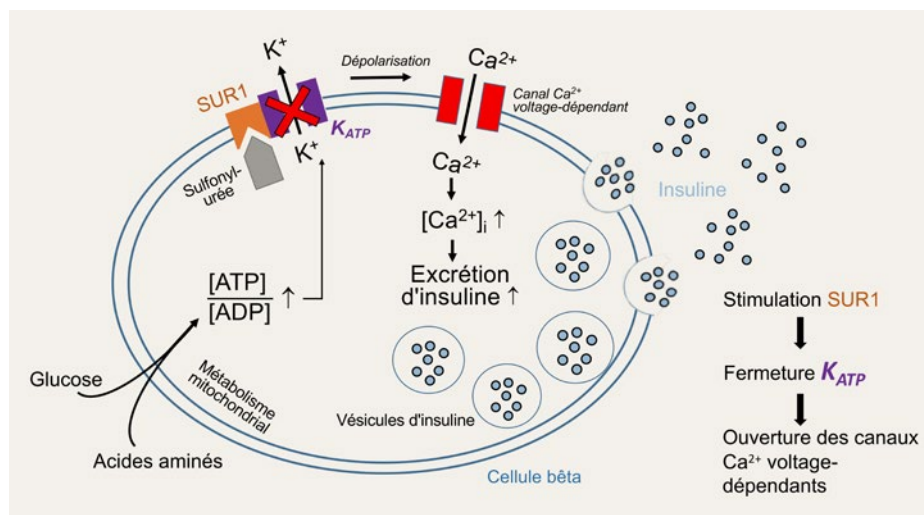


Figure 2: Effet des sulfonylurées [6].

SUR1: récepteur 1 des sulfonylurées. Récepteur contrôlé par un ligand qui, lorsqu'il est stimulé par un agoniste/ligand, entraîne la fermeture du canal K^{ATP}. Les sulfonylurées imitent ainsi l'effet d'une concentration accrue d'ATP dans la cellule, comme c'est le cas physiologiquement après l'ingestion de glucose et d'acides aminés.

K^{ATP}: canal potassique (dépendant de l'ATP). Sa fermeture entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique et, par conséquent, l'activation du canal calcique voltage-dépendant. Vésicules d'insuline: forme de stockage de l'insuline dans la cellule bêta. L'augmentation des concentrations de calcium entraîne la fusion des vésicules avec la membrane plasmique et la libération de l'insuline.

de 6 bolus de 100 ml de glucose à 20%, suivis d'une perfusion de 500 ml de glucose à 5%), jusqu'à ce qu'elle se stabilise à nouveau.

La diurèse forcée dans le cadre de la décompensation cardiaque postulée avait déjà été réduite progressivement auparavant en raison de l'augmentation des paramètres de rétention rénale et a été complètement arrêtée au 8^e jour après le début du cotrimoxazole, lorsque le DFG est tombé en dessous de 30 ml/min/1,73 m². Une réduction de la dose de cotrimoxazole avait également été effectuée au Jour 8 en raison de l'augmentation des para-

mètres de rétention rénale (fig. 1). Après le passage du traitement par cotrimoxazole à l'atovaquone (Wellvone®) au Jour 10, le DFG s'est rétabli à un maximum de 56 ml/min/1,73 m² avec une créatinine de 81 µmol/l, ce qui correspond à la créatinine de base de la patiente. Le sodium s'est également normalisé à 141 mmol/l et des hypoglycémies ne sont plus survenues.

Diagnostics différentiels

En ce qui concerne l'hypoglycémie, une confusion de médicaments ou une administration accidentelle d'insuline semblaient improbables

(la voisine de chambre ne recevait pas d'anti-diabétiques). En raison du traitement par prednisolone en cours depuis un mois, une insuffisance corticosurrénale a été envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel, mais en l'absence d'amélioration sous hydrocortisone (Solu-Cortef®) et compte tenu d'une concentration de cortisol basal de 656 nmol/l (172–497 nmol/l), cela semblait également improbable. Un test de stimulation à l'ACTH (test utilisant une hormone adrénocorticotrope de synthèse) n'a pas été effectué. La thyrostimuline (TSH) était normale. Nous sommes donc partis du principe qu'il s'agissait le plus vraisemblablement d'un effet indésirable du cotrimoxazole. Les taux d'insuline et de peptide C n'ont pas été mesurés.

L'insuffisance rénale aiguë AKIN («Acute Kidney Injury Network») III de notre patiente était probablement d'origine multifactorielle: à l'admission, une genèse prérénale a été suspectée en raison d'une excrétion réduite d'urée dans le cadre d'un syndrome de bas débit cardiaque au sens d'une décompensation cardiaque due à l'ICFEP. Une administration intraveineuse de diurétiques de l'anse a été initiée en vue d'une re-compensation, ce qui a toutefois aggravé la situation prérénale dans le cas de la patiente. Une genèse post-rénale a été exclue par échographie le jour de l'admission. Par ailleurs, une cause intraparenchymateuse supplémentaire était envisageable: en l'absence de protéinurie dans la chimie urinaire et d'hématurie glomérulaire dans le sédiment urinaire (réalisé à l'admission), il n'y avait cependant pas d'indices en faveur d'une atteinte rénale due à la possible vascularite. Une origine médicamenteuse toxique ne pouvait pas être exclue, le méthotrexate n'ayant été arrêté qu'au début de l'hospitalisation. Le cotrimoxazole peut entraîner une néphrite tubulo-interstitielle [4]. Cela était toutefois peu probable sous corticothérapie continue. De plus, une récupération rapide de la fonction rénale jusqu'aux valeurs de base de la patiente a été observée après l'arrêt du cotrimoxazole, ce qui plaide contre une telle genèse.

Les événements ont été déclarés de manière anonymisée à l'autorité d'autorisation et de contrôle des produits thérapeutiques Swissmedic en tant qu'effets indésirables graves et donc à déclaration obligatoire.

Discussion

Selon l'information professionnelle [4], le traitement par cotrimoxazole à dose élevée, tel qu'il est indiqué en cas de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et tel qu'il a été administré chez notre patiente, peut entraîner dans de rares cas ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) des hypoglycémies, même chez les patientes et patients non dia-

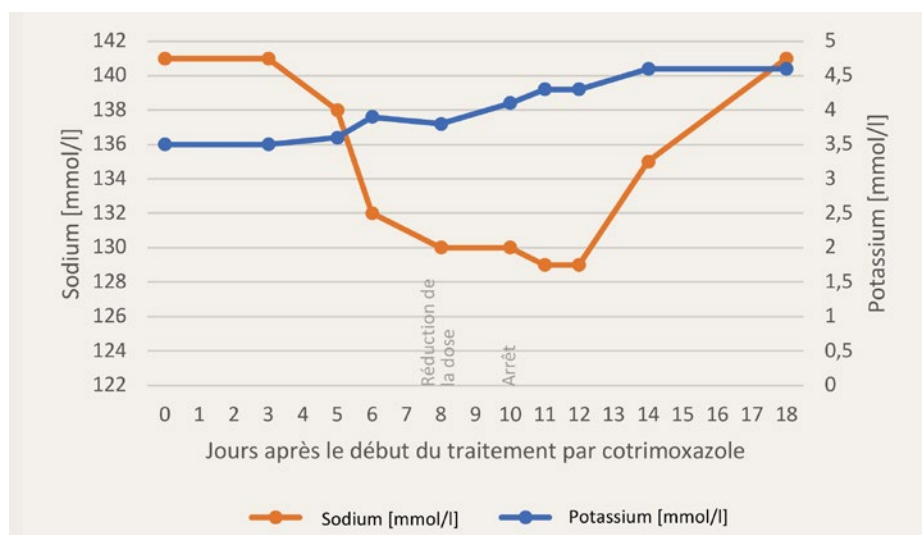


Figure 3: Évolution des électrolytes.

bétiques. Dans un article de revue sur les hypoglycémies après la prise de cotrimoxazole, Strevel et al. ont décrit dans 14 cas (répartis dans toutes les classes d'âge) une dose journalière médiane de 3200 mg de sulfaméthoxazole (fourchette de 126–7680 mg), ce qui correspond à une dose journalière de 4 comprimés [2]. Tous les patients et patientes présentaient au moins un facteur de risque supplémentaire pour le développement d'une hypoglycémie (par exemple insuffisance rénale, traitement concomitant par un antidiabétique). Le sulfaméthoxazole, un sulfamide, est structurellement très proche des sulfonurées, qui se lient au récepteur 1 des sulfonurées (SUR1) des cellules bêta du pancréas (fig. 2, [6]) [2, 7, 8].

Il est postulé que les sulfamides se lient également aux cellules bêta du pancréas et peuvent imiter l'effet des sulfonurées. Cette hypothèse est étayée par l'observation que des taux élevés d'insuline et de peptide C ont pu être mesurés lors d'hypoglycémies induites par le cotrimoxazole [2, 8]. Les doses journalières de 4800–6000 mg de sulfaméthoxazole pendant les sept premiers jours se situaient dans la fourchette de dose élevée (cf. tab. 1 et 2), ce qui a probablement renforcé l'effet hypoglycémiant, en particulier en présence d'une détérioration de la fonction rénale et d'une possible accumulation.

Selon l'information professionnelle, environ les deux tiers du triméthoprime administré sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. La part excrétée sous forme inchangée dans l'urine d'une dose de sulfaméthoxazole est de l'ordre de 10–30%, selon le pH de l'urine [4]. La détérioration de la fonction rénale entraîne une accumulation des deux substances, ce qui peut encore renforcer l'effet hypoglycémiant du sulfaméthoxazole. Cela explique également la latence observée dans la littérature jusqu'à l'ap-

parition de l'hypoglycémie, qui est en moyenne de 7,8 jours (fourchette de 1–18 jours) [2]; chez notre patiente, l'hypoglycémie symptomatique a été documentée dix jours après le début du traitement et la détérioration de la fonction rénale. L'hypoglycémie induite par le cotrimoxazole en cas d'insuffisance rénale se traduit typiquement par des symptômes prolongés. La demi-vie du sulfaméthoxazole est de 8–14 heures en cas de fonction rénale normale et de 20–50 heures en cas d'insuffisance rénale terminale [9]. Dans la littérature, les hypoglycémies de plus de 12 heures ne sont pas rares [2]. Kit Mah et al. ont montré pour la première fois qu'un traitement par l'analogue de la somatostatine octréotide, tel qu'il est utilisé en cas d'intoxication par les sulfonurées, peut également contrecarrer l'hypoglycémie prolongée après l'administration de cotrimoxazole. L'effet s'explique par la diminution de l'afflux de calcium dans les cellules bêta pancréatiques voltage-dépendantes et donc par une diminution de la sécrétion d'insuline [8].

Une augmentation de la créatinine sous traitement par cotrimoxazole a déjà été décrite dans la littérature en 1975 [10]: la réduction du DFG est en grande partie de nature fonctionnelle. En raison du blocage de la sécrétion tubulaire de créatinine médié par le triméthoprime, il faut s'attendre à une augmentation de la créatinine de 20–30% sous traitement par cotrimoxazole [11]. L'existence d'une réelle détérioration de la fonction rénale doit être évaluée en corrélant l'urée à l'augmentation de la créatinine [12]. Cependant, le cotrimoxazole peut également entraîner une toxicité tubulo-interstitielle, ce qui se traduit par une réduction réelle du DFG [13]. Une détérioration de la fonction rénale avec une augmentation de la créatinine et de l'urée ainsi qu'une baisse du DFG est plus probable en cas de fonction rénale

déjà compromise [14] qu'en cas de dose élevée de triméthoprime [11]. Comme les deux substances sont principalement éliminées par les reins, il convient de contrôler étroitement la créatinine, l'urée et le DFG en laboratoire, surtout chez les patientes et patients dont la fonction rénale est déjà réduite, et de diminuer le cas échéant la dose de cotrimoxazole (en cas de DFG <30 ml/min/1,71m²) ou d'interrompre le traitement (en cas de DFG <15 ml/min/1,71m²) [4]. Le risque de surdosage du cotrimoxazole chez les patientes et patients gériatriques est en outre accru. Les recommandations posologiques se basent sur la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault et non sur le DFG calculé selon la formule CKD-EPI («Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration») ou MDRD («Modification of Diet in Renal Disease»). En raison de la masse musculaire réduite chez les personnes âgées, l'utilisation du DFG estimé (DFGe) selon la formule CKD-EPI surestime la fonction rénale de jusqu'à 30% [16]. La diminution de la fonction rénale, due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine et, le cas échéant, à un trouble réel de la fonction rénale, rend difficile une adaptation adéquate de la dose de cotrimoxazole au cours du traitement. La dose de cotrimoxazole administrée à notre patiente après le passage à la voie orale (Jours 4–7) était trop élevée par rapport aux recommandations du Sanford Guide [5] et compte tenu de la fonction rénale probablement surestimée et de l'âge de la patiente, l'information professionnelle [4] ne fournissant aucune recommandation posologique numérique (cf. tab. 1 et 2). Une gestion du traitement basée sur la détermination des concentrations de triméthoprime et/ou de sulfaméthoxazole (en anglais «therapeutic drug monitoring») n'est pas établie dans la routine clinique.

Le triméthoprime inhibe de manière compétitive le canal sodique épithélial (ENaC) dans le néphron distal et réduit par conséquent l'activité de l'ATPase sodium-potassium basolatérale [15]. Selon l'information professionnelle [4], la réabsorption réduite de sodium ainsi que l'excrétion réduite de potassium entraînent très fréquemment ($\geq 1/10$) une hyperkaliémie et une hyponatrémie, comme cela a pu être observé tendanciellement chez notre patiente (fig. 3).

L'insuffisance rénale aiguë favorise également l'hyperkaliémie. Les infections pulmonaires sont connues pour déclencher un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), ce qui peut influencer le sodium sérique. Dans le cadre du diagnostic différentiel, il est toutefois difficile de distinguer un SIADH d'une perte rénale de sel par inhibition de l'ENaC [17].

L'essentiel pour la pratique

- Les patientes et patients traités par un équivalent de dose de glucocorticoïdes de ≥ 20 mg de prednisolone par jour pendant un mois ou plus et présentant un facteur de risque supplémentaire d'immunosuppression (par exemple une maladie hématologique ou un deuxième médicament immunosuppresseur) devraient recevoir une prophylaxie primaire de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* à raison de 1 comprimé de cotrimoxazole (triméthoprime 160 mg et sulfaméthoxazole 800 mg) 3× par semaine [18].
- En cas de pneumonie sous immunosuppression, il faut toujours penser à la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. Le traitement de première ligne de cette dernière consiste à administrer du cotrimoxazole à dose élevée. Le traitement par cotrimoxazole à dose élevée, en particulier en cas de fonction rénale réduite, est associé à un risque d'hypoglycémie potentiellement fatale.
- En raison de la masse musculaire réduite chez les personnes âgées, l'utilisation du DFG selon la formule CKD-EPI surestime la fonction rénale de jusqu'à 30% chez les patientes et patients âgés.
- Le triméthoprime bloque la sécrétion de créatinine dans le tubule: il faut s'attendre à une augmentation de la créatinine de 20–30% sous cotrimoxazole. En outre, l'inhibition du canal sodique épithélial dans le néphron distal peut entraîner des troubles électrolytiques.
- Les effets indésirables médicamenteux graves doivent être signalés à l'autorité de contrôle des médicaments.

Correspondance

Valeria Widmer
Universitäres Zentrum Innere Medizin
Kantonsspital Baselland
Rheinstrasse 26
CH- 4410 Liestal
valeria.widmer[at]ksbl.ch

Disclosure statement

FB a déclaré avoir reçu des honoraires de conférencier de Baxter SA et de Fresenius SA, ainsi qu'une subvention pour la participation à un comité de surveillance et de suivi des données/comité consultatif d'Astellas; il est en outre membre du Comité de la Commission suisse de dialyse. JL a déclaré être soutenu par des subventions du Fonds national suisse (FNS160072 et 185592) et par le Swiss Personalised Health Network (SPHN 2018DR108); il a également reçu des subventions illimitées d'AstraZeneca SA Suisse, Boehringer Ingelheim GmbH Suisse, GSK SA Suisse et Novartis SA Suisse. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Conan PL, Charton F, Quiblier A, Margery J, Rivière F. Hypoglycemic coma and co-trimoxazole in a nondiabetic patient. *Med Mal Infect.* 2016;46(4):236–7.
- 2 Strevel EL, Kuper A, Gold W L. Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(3):178–82.
- 3 Nunnari G, Celesia B, Bellissimo F, Tosto S, La Rocca M, Giarratana F, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated severe hypoglycaemia: a sulfonylurea-like effect. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14(12):1015–8.
- 4 Swissmedic Info [Internet]. Bactrim® forte. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch>
- 5 *Pneumocystis pneumonia*, PJP, Adult. Sanford Guide Web Edition. [cited 2022 Feb 24; last updated 2020 Apr 28]. Available from: <https://webedition.sanford-guide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/pneumonia-pneumocystis-pcp>
- 6 Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Frances Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion. *Diabetes.* 2002;51 Suppl 3:S368–76.
- 7 Schattner A, Rimón E, Green L, Coslovsky R, Bentwich Z. Hypoglycemia induced by co-trimoxazole in AIDS. *BMJ.* 1988;297(6650):742.
- 8 Kit Mah J, Negreanu D, Radi S, Christopoulos S. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced refractory hypoglycaemia successfully treated with octreotide. *BMJ Case Rep.* 2021;14(5):e240232.
- 9 Paap C M, Nahata M C. Clinical use of trimethoprim/sulfamethoxazole during renal dysfunction. *DICP the annals of pharmacotherapy.* 1989;23:646–54.
- 10 Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of Trimethoprim-Sulfamethoxazole on the Renal Excretion of Creatinine in Man. *J. Urol.* 1975;114,802–8.
- 11 Naderer O, Nafziger AN, Bertino JS. Effects of moderate-dose versus high-dose trimethoprim on serum creatinine and creatinine clearance and adverse reactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(11):2466–70.
- 12 Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother.* 2021;67(5):1271–7.
- 13 Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, White CA. Trimethoprim, Creatinine and Creatinine-Based Equations. *Nephron Clin Pract.* 2011;119:c187–c194.
- 14 Myre SA, McCann J, First MR, Cluxton RJ Jr. Effect of trimethoprim on serum creatinine in healthy and chronic renal failure volunteers. *Ther Drug Monit.* 1987;9(2):161–5.
- 15 Perazella M. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia Clinical Data, Mechanism, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2000;22(3):227–36.
- 16 Hudson JQ, Bean JR, Burger CF, Stephens AK, McFarland MS. Estimated glomerular filtration rate leads to higher drug dose recommendations in the elderly compared with creatinine clearance. *Int J Clin Pract.* 2015;69(3):313–20.
- 17 Tsapepas D, Chiles M, Babayev R, Rao M, Jaitly M, Salerno D, et al. Incidence of Hyponatremia with High-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Exposure. *Am J Med.* 2016;129(12):1322–8.
- 18 Thomas Ch, Limper A. Treatment and prevention of *Pneumocystis pneumonia* in patients without HIV. UpToDate. [cited 2022 Apr 1; last updated 2021 May 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-pneumocystis-pneumonia-in-patients-without-hiv/print?search=pcp>



Valeria Widmer, médecin diplômée
Universitäres Zentrum Innere Medizin,
Kantonsspital Baselland, Liestal