

Legemiddelutløst alvorlig icterus

Sammendrag

Leverbivirkninger av legemidler er ikke sjeldne. Leveraffeksjonen kan oftest påvises som forhøyede leverenzymverdier eller være mer alvorlig med icterus, akutt hepatitt eller leversvikt.

Vi presenterer en pasient som etter seks ukers behandling med hydroklortiazid/amilorid utviklet alvorlig icterus som økte etter seponering av preparatet. Histologisk undersøkelse av leverbiopsi viste forandringer forenlig med medikamentell leverskade. Etter behandling med kortikosteroider ble leverprøvene normale. Vi antar at leverskaden var forårsaket av hydroklortiazid.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Marianne Valhovd
Odd Kildahl-Andersen
 okildahl@start.no
 Medisinsk avdeling
 Harstad sykehus
 9480 Harstad

Lever-skade er en kjent bivirkning av en rekke medikamenter (1). Hyppigst sees en stigning i leverenzymnivå, uten at pasienten får kliniske symptomer på leversykdom. Det er beskrevet enkelte tilfeller med akutt hepatitt og derav følgende akutt leversvikt etter bruk av legemidler i terapeutiske doser (2), men sammenhengen er ikke alltid veldokumentert (3). Mer vanlig er mindre alvorlig leveraffeksjon når medikamentet brukes i terapeutiske doser. Skadene kan oppstå etter lang eller kort tids bruk, avhengig av mekanismene som ligger bak (4). Mange vanlige legemidler kan gi leverbivirkninger, men det er sjelden at medikamenter utløser manifest leverskade. Graden av antatt leverskade vil avgjøre om seponering av medikamentet blir nødvendig.

Leverbivirkninger av medikamenter kan etter patogenesen deles inn i toksiske reaksjoner, idiosynkratiske immunologiske reaksjoner og idiosynkratiske metabolske reaksjoner (4, 5). Vi ønsker å gjøre oppmerksom på en sjelden leverbivirkning av medikamentet hydroklortiazid/amilorid og gi en mulig patogenetisk forklaring på leverskaden.

Pasienten. 37 år gammel mann, tidligere frisk, bortsett fra kjent forhøyet blodtrykk. På grunn av hypertensjon over noen år ble det i desember 2001 påbegynt behandling med hydroklortiazid 25 mg med amilorid 2,5 mg. Bortsett fra dette brukte han ingen medisiner. Han ble innlagt i sykehus med mistanke om hepatitt i februar 2002, fordi han hadde følt seg slapp, vært kvalm og kastet opp en ukes tid.

Ved innleggelsen var han tydelig ikterisk. Blodtrykket var 175/100 mm Hg, pulsen 80 og temperaturen 37,6 °C. For øvrig var det normal organstatus. Blodprøver viste leveraffeksjon med følgende verdier: ASAT 1 080 U/l, ALAT 2 930 U/l, γ GT 287 U/l, ALP 194 U/l, LD 658 U/l og bilirubin 100 μ mol/l. Hb var 13,5 g/100 ml, SR 2 mm, CRP 13 mg/l, LPK $5,2 \cdot 10^9$ /l, INR 1,4 og serumalbumin 40 g/l. Trombocyttdensiteten tatt senere under oppholdet var normal. Det ble ikke påvist antistoff mot hepatittvirus, cytomegalovirus eller Epstein-Barr-virus. Antinukleareantistoff (ANA), mitokondrieantistoff og antiglattnuskelantistoff (SMA) var negative. Magnettomografi av gallegeiene (MRCP) viste slanke, upåfallende galleganger og en tykkvegget, noe innskrumpet galleblære. Hydroklortiazid/amilorid ble seponert ved innleggelsen, og pasienten kom seg i løpet av noen dager. Leverprøvene holdt seg imidlertid høye, og pasientens icterus økte (tab 1). Leverbiopsi viste intrahepatisk kolestase, gallegangsbetennelse, duktdestruksjon og levercellenekrose, alt forenlig med medikamentell skade.

Ved utskrivning ti dager senere var pasienten fortsatt ikterisk. Leverenzymnivåene begynte langsomt å falle etter utreise, bortsett fra bilirubinnivået, som fortsatte å stige til 493 U/l tre uker etter innleggelsen. Pasienten ble da satt på prednisolon 60 mg daglig, og seks uker etter at han ble lagt inn i sykehuset, var leverprøvene blitt nær normale (tab 1). Han brukte prednisolon i ni uker, og dosen ble trappet ned gradvis frem til seponering. Seks uker etter avsluttet behandling med prednisolon var det tilkommet en lett stigning av transaminaseverdiene, mens bilirubinnivået forble lavt (tab 1).

Hovedbudskap

- Leverbivirkninger av legemidler kan påvises som bare forhøyede leverenzymverdier, eller som icterus, hepatitt eller leversvikt
- Også vanlig brukte medikamenter kan gi alvorlig leverskade
- Den idiosynkratiske immunologiske leveraffeksjon er ikke doseavhengig og opptrer som oftest etter 1–6 ukers behandling
- Vanligvis går medikamentelt utløste leverskader tilbake ved seponering av aktuelle medikament

Diskusjon

De ulike typer legemiddelutløste leveraffeksjoner har karakteristiske funn som kan si noe om hvilke mekanismer som forårsaker skaden. Ved toksisk leverskade er det en doseavhengig affeksjon, og skaden skyldes oftest toksiske metabolitter. Tilstanden sees hos personer som inntar en tilstrekkelig stor mengde av medikamentet, og skaden kan påvises etter få dager ved for eksempel akutt overdosering. Ved kronisk overdosering kan bivirkningen oppstå etter måneder eller år. Den idiosynkratiske immunologiske leveraffeksjon er ikke doseavhengig. Det kan i tillegg foreligge immunologiske symptomer som utslett, feber eller lymfeknutesvulst. Denne tilstanden opptrer oftest etter en til seks ukers behandling, og symptomene går vanligvis over i løpet av noen uker etter at medikamentet er seponert. Noen personer kan ha avvikende metabolisme eller endret følsomhet for et legemiddel, og da kan det oppstå en idiosynkratisk metabolsk leveraffeksjon. Reaksjonen er ikke doserelatert, men leveraffeksjonen kan gå tilbake ved dosereduksjon. Tilstanden oppstår vanligvis etter lang tids behandling og går tilbake noen uker etter avsluttet behandling.

Vår pasient utviklet symptomer og funn forenlig med leverskade fem-seks uker etter oppstart av et nytt medikament. I tid er dette mest forenlig med en idiosynkratisk immunologisk leveraffeksjon, men det var ingen immunologiske tilleggssymptomer. Man kan imidlertid ikke se helt bort fra at det kan dreie seg om en idiosynkratisk metabolsk bivirkning. Det mest dominerende funn var alvorlig icterus, hvilket egentlig ikke sier noe

Tabell 1 Blodverdier under sykdomsforløpet

Blodprøver og referanse- område	Ved inn- komst	Dager etter innkomst			
		10 dager	22 dager (før pred- nisolon)	80 dager	125 dager (45 dager etter seponering av prednisolon)
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$ (3–25)	190	316	493	26	26
ALP U/l (80–275)	494	351	309	176	225
ALAT U/l (10–50)	2 930	1 466	697	29	196
γGT U/l (5–80)	287	184	136	65	87
INR (< 1,1)	1,4	1,4	–	–	–
Albumin g/l (35–50)	40	–	–	–	45
Trombocytter $10^9/\text{l}$ (150–450)	–	316	–	–	–

sikkert om de mekanismer som lå bak tilstanden hos pasienten. Andre og mer vanlige årsaker til leveraffeksjon var lite sannsynlig, da blodprøver og leverbiopsi ikke gav holdpunkter for annen leversykdom. På forespørsel benektet pasienten å ha inntatt urtemedisiner eller kosttilskudd. Forløpet taler derfor for en legemiddelutløst skade. Imidlertid var det noe uventet at bilirubinnivået steg etter seponering av medikamentet. At det tok noe tid før verdiene ble normalisert, var likevel som forventet.

Hydroklortiazid/amilorid er et vanlig brukt medikament ved flere tilstander. Det har en del bivirkninger, og icterus på bakgrunn av gallestase er i preparatomtalen anført å være en sjelden bivirkning (6). Imidlertid hersker det tvil om hvorvidt det er noen årsakssammenheng mellom ulike kliniske bilder, blant andre icterus, og hydroklortiazid (7). Noen få kasuistiske rapporter om alvorlig forverring av kronisk leversykdom ved bruk av tiazid foreligger (8, 9). For øvrig er det vist at tiazidbehandling endrer gallens sammensetning slik at det er høyere forekomst av gallebæresykdom hos brukerne (10). Det er påvist en relativt sikker assosiasjon mellom tiazidbruk og kolecystitt i noen studier (11, 12). Dette er imidlertid blitt trukket i tvil av andre (13, 14).

Ved innleggelsen hadde vår pasient høye transaminaseverdier. Leverbiopsien viste at det forelå levercellenekrose, noe som forklarer det høye transaminasenivået. Pasienten hadde en parenkymskade i tillegg til gallestasen, og blodprøvene viste et blandet hepatocellulært/kolestatisk mønster. INR-verdiene var ved innleggelsen og senere bare lett økt, og dette, sammen med fallende transaminaseverdier, gjorde faren for fulminant hepatitt liten.

Vanligvis går medikamentelt utløst leverskader tilbake ved seponering av aktuelle medikament. Ved et bilde av akutt hepatitt bør alle medikamenter, unntatt de som er absolutt livsnødvendige, for eksempel insulin, seponeres. Hos vår pasient økte icterus etter seponering, og vi anså det etter hvert nødvendig å gripe inn medikamentelt for å bedre tilstanden. Høye doser kortikosteroider hadde umiddelbar og god effekt på de unormale

leverprøvene, og icterus forsvant etter noen ukers behandling. At det ble oppnådd god effekt av kortikosteroider, taler for en immunologisk og mot en idiosynkratisk metabolsk mekanisme. Kortikosteroidbehandling ved icterus og eksantern etter bruk av fenobarbital og tiazid er publisert, og behandlingen førte til at symptomer og funn forsvant i løpet av to uker (15). Kortvarig og utifredstillende effekt av kortikosteroider ved antatt alvorlig leverskade av tiazidpreparat er også beskrevet (8). Vi fant det ikke aktuelt med provokasjonsforsøk med det mistenkte medikamentet på grunn av faren for alvorlig leveraffeksjon med leversvikt.

Ved litteratursøk har vi ikke funnet rapporter om leverskade ved bruk av amilorid, og ved kontakt med produsenten av medikamentet fikk vi opplyst at man ikke hadde opplysninger om leverskader forårsaket av tiazid eller amilorid. Det er bare et lite antall legemidler som kan forårsake klinisk leverskade hos flere enn 1 % av de behandlede (16), og hydroklortiazid er nok ikke blant disse. Tiazidbehandling kan en sjelden gang medføre alvorlig leverskade, og hos personer med leversykdom bør man være spesielt oppmerksom på dette.

Addendum

Fem måneder etter avsluttet behandling med prednisolon ble pasienten innlagt i medisinsk avdeling på grunn av pancytopeni. Utredning med blant annet beinmargsbiopsi viste at det forelå beinmarg med granulomatøs reaksjon, aplasisknende områder og hyperplastiske/regenerative områder. Både celleunderskuddet og granulomene kan skyldes medikamentskade, noe som støttes av at pasienten noen måneder tidligere hadde hatt en medikamentell leverskade. Transaminaseverdiene og bilirubinnivået var normale ved den siste innleggelsen. Pasienten er under utredning med tanke på fremtidig allogen beinmargstransplantasjon.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Biour M, Poupon R, Grange J-D, Chazouillères O, Levy V-G, Bodin F et al. Hépatotoxicité des médicaments. Gastroenterol Clin Biol 1992; 16: 64–88.

2. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brøsen K, Hagfeldt T et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. Br J Clin Pharmacol 1992; 33: 61–8.
4. Spigset O. Legemiddelutløste leverskader. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2805–8.
5. Pessayre D. Mechanisms of drug-induced hepatic injury. I: Stricker BHC, red. Drug-induced hepatic injury. 2. utg. Amsterdam: Elsevier, 1992: 23–49.
7. Dollery C, red. Therapeutic drugs. 2. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 52–7.
8. Kleiveland PM, Haavik TK. Leverskade ved behandling med triklormetiazid (Fluitran). Tidsskr Nor Lægeforen 1978; 98: 444–5.
9. Hourmand-Ollivier I, Dargere S, Cohen D, Galais MP, Mosquet B, Rousselot P et al. Hépatite subfulminante mortelle probablement due à l'association bénazépril-hydrochlorthiazide (Briazide). Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 464–73.
11. Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. Thiazides and cholecystitis. N Engl J Med 1980; 303: 546–8.
13. Kakar F, Weiss NS, Strite SA. Thiazide use and the risk of cholecystectomy in women. Am J Epidemiol 1986; 124: 428–33.
16. Døssing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Drug Saf 1993; 6: 441–9.