

Bivirkninger av allopurinol

Sammendrag

Allopurinol brukes ved forhøyet urinsyrenivå og regnes som et veltolerert legemiddel. Vi omtaler her en pasient som utviklet alvorlige bivirkninger av allopurinol, og gir en kort oversikt over meldte bivirkninger til Statens legemiddelverk.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Erik Rødevand*

erik.rodevand@stolav.no

Olav Sletvold

Geriatrisk seksjon
Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Kristin Thorseng Kvande

Statens legemiddelverk
0950 Oslo

* Nåværende adresse:

Klinikk for ortopedi og revmatologi
Revmatologisk avdeling
St. Olavs Hospital

Allopurinol anvendes ved tilstander som gir forhøyet urinsyrenivå og er et legemiddel som vanligvis tåles godt. Bivirkninger fra huden forekommer hyppigst. Hypersensitivitetsreaksjoner kan være livstruende, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Allopurinol hemmer enzymet xantinoxidase, som omdanner hypoxantin til xantin og deretter xantin til urinsyre, som er sluttproduktet i purinstoffskiftet. Resultatet er redusert urinsyrespeil i serum. Allopurinol omdannes i hovedsak til den aktive metabolitten oksypurinol, som har vesentlig lengre halveringstid enn allopurinol. Metabolitten antas å medvirke til preparatets bivirkninger, spesielt alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (1).

Vi omtaler en pasient som utviklet alvorlige bivirkninger av allopurinol, og gir en

kort oversikt over meldte bivirkninger til Statens legemiddelverk.

Pasienten. En 84 år gammel kvinne med totalprotese i venstre hofta og tidligere nyrestein fikk smerter, rødhet og hevelse i høyre kne, og ble behandlet med allopurinol 200 mg daglig i hele sykdomsforløpet på grunn av mistanke om urinsyregikt. Sikker diagnose ble ikke stilt. To og en halv måned senere fikk pasienten dyp venetrombose i høyre underkøle. Omtrent samtidig utviklet hun et generelt kløende makulopapuløst utslett på hender, underarmer og truncus med hudavflassing, etter hvert avbleking av håret og håravfall. Beregnet kreatininclearance var 23 ml/min som lavest målte verdi. Eosinofile leukocytter ble målt til 46 % som høyeste relative verdi. Da hudforandringene oppstod, brukte pasienten kun allopurinol og metaminhippurat. Tilstanden ble til å begynne med oppfattet som generalisert dermatitt uten relasjon til allopurinol. Hudbiopsi viste eosinofil betennelse. Pasienten ble behandlet med fuktighetskremer og kortikosteroidsalver, men med liten effekt. Etter sju måneder ble pasienten innlagt til utredning for hudforandringer, vekttap og generell funksjonssvikt. Allopurinol ble seponert. Etter omtrent to måneder skjedde en normalisering av hudlidelser, eosinofili og funksjonssvikten. Beregnet kreatininclearanceverdi steg til 35,6 ml/min etter normalisering av tilstanden. Pasienten har i løpet av de tre påfølgende årene ikke vært innlagt i sykehus. Hun ble tilkjent erstatning fra Norsk pasientskadeerstatning.

Statens legemiddelverk mottok i perioden 1973–2003 110 rapporter om i alt 195 bivirkningsreaksjoner ved bruk av allopurinol hos pasienter over 18 år. Det ble rapportert 84 hudreaksjoner (43 %), 29 bivirkninger fra beinmarg (15 %), 25 leverbivirkninger (13 %), 17 gastrointestinale bivirkninger (9 %) og 40 bivirkninger av ulik karakter (20 %). Alvorlige hudbivirkninger var eksfoliativ dermatitt, epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme. Andre alvorlige bivirkninger var pancytopeni, aplastisk anemi, agranulocytose, hepatitt og levercirrhose. Fem dødsfall ble vurdert å ha sammenheng med allopurinol.

Diskusjon

Vår pasient hadde langvarige, alvorlige og sterkt symptomgivende hudforandringer.

Etter at allopurinolbehandlingen opphørte, gikk hudforandringene og eosinofili gradvis tilbake uten ytterligere behandling. Sykdomsbildet er en alvorlig og kjent bivirkning av allopurinol, men det tok ca. sju måneder før en sammenheng med allopurinol ble etablert og tilstanden ble oppfattet som en legemiddelbivirkning.

Allopurinol blir ofte betraktet som et trygt og veltolerert legemiddel. Hypersensitivitetsreaksjoner forekommer hos 10–15 % av pasientene og kan manifestere seg som ulike former for hudutslett. Hyppigst forekommer makulopapuløse utslett, men også alvorlige hudforandringer som eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme og toksisk epidermal nekrolyse kan forekomme. I tillegg forekommer ofte feber, vaskulitt, forverret nyrefunksjon, hepatocellulær skade og eosinofili. Alvorlige reaksjoner kan ha en dødelighet på inntil 20–30 %. Sammenfall i tid mellom legemiddeleksponering og sykdomsbilde, samt bedring i tilstanden når legemidlet seponeres, sannsynliggjør sammenheng med legemidlet. Da annen forklaringsårsak synes lite sannsynlig, foreligger en slik sammenheng hos vår pasient (2–6).

Hypersensitivitet for allopurinol utvikles gjennomsnittlig etter halvannen måneds bruk, men kan forekomme allerede etter dager eller etter flere år. Vår pasient hadde brukt medikamentet i omtrent to og en halv måned før hun utviklet bivirkninger. Bivirkningens etiologi er ukjent, men immunologiske mekanismer, genetisk disposisjon og akkumulering av metabolitten oksypurinol antas å spille en rolle (4).

Over 80 % av pasientene som utvikler alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, har nedsatt nyrefunksjon før de begynner allopurinolbehandlingen. Nedsatt nyrefunksjon, som også foreligger hos vår pasient, anses som en risikofaktor for å utvikle bivirkninger. Dosejustering etter nyrefunksjonen ifølge Fellekatalogens retningslinjer er nødvendig og må ikke glemmes. Samtidig bruk av tia-

Fakta

- Allopurinol kan gi mangeartede, alvorlige og noen ganger dødelige bivirkninger
- Godkjente indikasjoner og dosering tilpasset nyrefunksjonen bør tilstrebes

zider og ampicillinpreparater øker bivirkningsforekomsten (2–5).

Hos de fleste pasienter med asymptomatisk hyperurikemi foreligger ikke indikasjon for behandling med allopurinol. Indikasjoner for behandling med urinsyresenkende medikamenter foreligger ved hyppige anfall med artritt, destruktiv leddsykdom, residiverende urinsyrestein, uratnefropati og profylaktisk ved intensiv cytostatika eller strålebehandling. Profylaktisk behandling av asymptomatisk hyperurikemi for å forhindre skade på ledd og nyrer er lite dokumentert (6, 7)

Forekomsten av bivirkninger kan reduseres dersom preparatet brukes på godkjente indikasjoner og dosen justeres etter nyrefunksjonen (4, 5). Korrekt indikasjon og god informasjon om mulige bivirkninger, kan gjøre selv en alvorlig bivirkning mer akseptabel og forståelig. Alvorlige bivirkninger, også for velkjente og lenge anvendte legemidler, bør meldes til de regionale legemiddelinformasjonssentrene (RELIS).

Litteratur

1. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334: 445–51.
2. Dukes MNG, Aronson JK, red. I: Meyler's side effects of drugs. 14. utg. Amsterdam: Elsevier 2000, 310–4.
3. Kumar A, Edward N, White MI et al. Lesson of the week: allopurinol, erythema multiforme, and renal insufficiency. *BMJ* 1996, 312: 173–4.
4. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharma* 1993; 27: 337–43.
5. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 82–7.
6. Gran JT, Gundersen T. Allopurinol hypersensitivitetssyndromet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 3102–4.
7. Høieggen A. Behandling av arthritis urica og hyperurikemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 1038–40.