

Leverskada av flukloxacillin en underrapporterad komplikation?

Kolestatisk ikterus är en känd biverkning till flukloxacillinbehandling. Under en femårsperiod registrerades elva fall vid Mölndals sjukhus. Frågan ställs om denna med tanke på befolkningsunderlaget höga siffror beror på en överförskrivning av medlet i upptagningsområdet eller om denna allvarliga biverkning underrapporteras i riket i övrigt.

Det är väl känt att flukloxacillin (Hercillin) kan ge allvarliga leverreaktioner, vilket svenska läkare informerades om från Läkemiddelsverket 1989 [1]. Rolf Olsson och medarbetare beskrev 1992 48 fall i Sverige som hade registrerats åren 1981–1990 [2].

Ansamling av fall

Anledningen till att vi på nytt vill uppmärksamma denna allvarliga biverkning är en ansamling av fall som vi sett under en femårsperiod vid vårt sjukhus. Vi har frågat oss om orsaken kan vara en överförskrivning av medlet i vårt upptagningsområde eller om det sker en underrapportering av denna komplikation i riket.

Under perioden augusti 1991 till januari 1997 har elva patienter (åtta kvinnor, tre män) med flukloxacillinorsakad ikterus handlagts vid medicinkliniken, Mölndals sjukhus, som har ett upptagningsområde på ca 120 000 invånare.

Författare

INGALILL FRIIS-LIBY

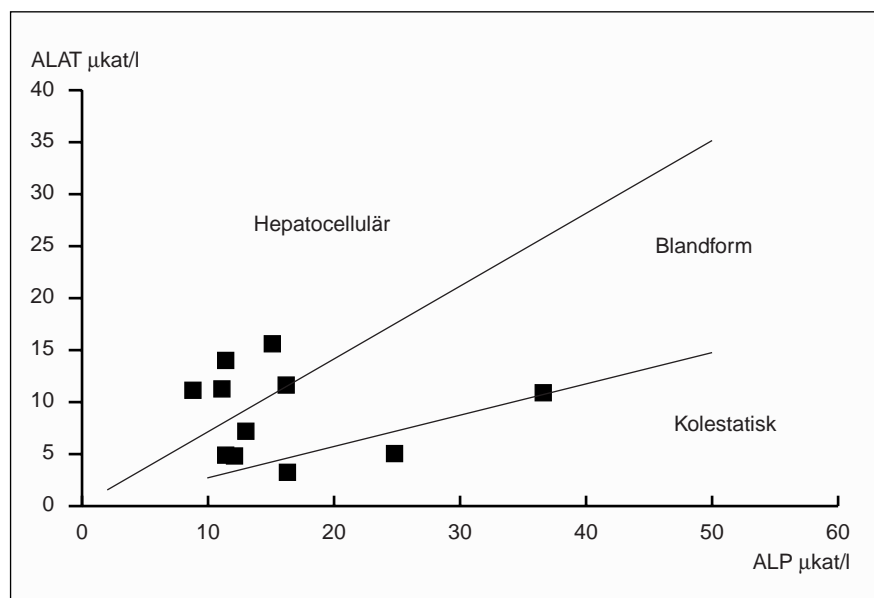
ST-läkare, Medicin, Division B, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal

URVE MERESAAR

farm dr, sjukhusapoteket, Kärnssjukhuset Skövde

K SIGVARD OLSSON

docent, Medicin, Division B, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal.



Figur 1. Relation mellan S-ALAT och S-ALP vid leverskada orsakad av flukloxacillin hos elva patienter på Mölndals sjukhus (diagram för klassning av läkemedelsinducerad leverskada [4]).

Patienternas medelålder var 56,5 år (39–86 år); flertalet hade inremmitterats till kirurgiska kliniken, enstaka direkt till medicinkliniken.

Symtom

Dominerande symtom var illamående, trötthet och klåda. Hos sex av de elva var klådan intensiv och orsakade bl a sömnsvårigheter. Viktnedgång förekom, en patient magrade 7 kg. Samtliga hade mörk urin och/eller ljus avföring, sju hade buksmärter. Måttlig temperaturstegring noterades hos fem av elva.

Symtomen debuterade under pågående behandling hos enstaka, hos övriga från en till femton dagar (medelvärde sju dagar) efter avslutad terapi.

Behandlingsdosen varierade från 0,5 g \times 2 (ett fall), 750 mg \times 2, (sex fall) till 1g \times 3 (fyra fall) och gavs i medeltal 13,9 dagar, variation 10–28 dagar.

Behandlingen hade startats på grund av sårskador (två patienter), aterom (2), hudabscess (1), eksem (1), follikulit (1), insektsbett (1), bursit (1), tandoperation (1) och överarmsfraktur (1).

Förlopp

Samtliga patienter hade en kolestatisk ikterus eller en blandform mot hepatocellulär skada (Figur 1) med max-

värden av S-bilirubin på $228,5 \pm 121$ μ mol/l, S-alkaliskt fosfat $16,1 \pm 7,7$ μ kat/l, S-aspartataminotransferas $4,4 \pm 2,4$ μ kat/l, S-alaninaminotransferas $8,7 \pm 3,7$ μ kat/l. Tiden till normalisering av leverstatus var i medeltal fem månader (variation 2–13 månader).

Gallvägsobstruktion av kirurgiskt åtgärdbar orsak uteslöts med hjälp av ultraljudsundersökning. Virusserologi (hepatit A, B, C, cytomegalo-, Epstein-Barr) utföll negativt i samtliga fall utom ett, en kvinna med känd lågaktiv hepatit C-infektion. En patient hade välbehandlad hemokromatos med normala aminotransferaser då han insjuknade.

En patient var uppsatt för explorativ laparotomi när diagnosen läkemedelsreaktion ställdes. Leverbiopsi utfördes inte i något fall.

Kommentar

Flukloxacillin registrerades i Sverige 1975; det första fallet av leverbiverkning konstaterades 1981. Fram till 1990 hade 48 fall rapporterats, varav två fick dödlig utgång [2]. Kvinnligt kön

och ålder över 50 år har visats vara predisponerande faktorer [2]. Våra fynd är förenliga med detta.

Mekanismen har beskrivits vara en hepatokanalikulär skada av immunal-
lergisk typ [1]. Flukloxacillinorsakad
leverskada är vanligen kolestatisk [2],
men övergår mot hepatocellulära
former finns beskrivna. Detta förelåg
också i vårt material (Figur 1).

Stort antal artiklar

Under 1990-talet har ett stort antal artiklar publicerats som beskriver flukloxacillin-/antibiotikaorsakad leverskada. Koek och medarbetare publicerade 1994 en sammanställning av elva fall av flukloxacillinorsakad leverskada, där sammansättningen avseende kön, ålder och förlopp är nästan identisk med vårt material [3]. I Koeks material avled två patienter, varav en av blödning efter leverbiopsi.

De i vårt material redovisade elva fallen hade insjuknat under en period av fem och ett halvt år. Detta motsvarar två fall per år i upptagningsområdet, eller 17 fall per miljon invånare och år. Under motsvarande period rapporterades från övriga riket 102 fall, vilket i en population på 8,5 miljoner motsvaras av två fall per miljon invånare och år.

Kan en ökad förskrivning förklara?

Kan en ökad förskrivning i södra Bohuslän förklara denna åttafaldiga skillnad? År 1996 förskrevs i sjukhusets upptagningsområde 67 240 definierade dygnsdoser (DDD). En DDD motsvarar 2 gram. I en population på 100 000 motsvaras detta av 56 033 DDD; för övriga riket var förskrivningen 37 955 DDD/100 000 invånare. Motsvarande siffra för Göteborg var 46 400 DDD.

En viss ökad förskrivning förekommer således i Västsverige, men den kan inte förklara denna åttafaldiga ökning av antalet fall av allvarlig leverreaktion.

Allvarliga biverkningar måste anmälas

Även om rapporteringsgraden i ett internationellt perspektiv är hög i Sverige [5] är det möjligt att man inte anmäler dessa fall eftersom reaktionen är väl känd. Enligt Läkemiddelsverkets författning (LVFS 1996:4) är vi skyldiga att anmäla en biverkning som är dödlig, livshotande, invalidiserande eller av sådan allvarlighetsgrad att den medför betydande funktionsnedsättning eller behov av sjukhusvård.

Flukloxacillinorsakad ikterus faller väl inom denna ram. Tillståndet är allvarligt och skall anmälas, samtidigt som det skall mana till eftertanke: var behandlingen verkligen indicerad?

Referenser

1. Biverkningsrapport. Risk för leverreaktioner vid flukloxacillinbehandling. Läkartidningen 1989; 86: 977-8.
2. Olsson R, Wiholm BE, Sand C, Zettergren L, Hultcrantz R, Myrhed M. Liver damage from flucloxacillin, cloxacillin and dicloxacillin. J Hepatol 1992; 15: 154-61.
3. Koek GH, Stricker BHC, Blok APR, Schalm SW, Desmet VJ. Flucloxacillin-associated hepatic injury. Liver 1994; 14(5): 225-9.
4. Olsson R. Praktisk internmedicinsk hepatologi. Stockholm: Orion-Farmos Läkemiddel AB, 1991.
5. Devereaux BM, Crawford DHG, Pursell P, Powell L, Roeser HP. Flucloxacillin associated cholestatic hepatitis, an Australian and Swedish epidemic? Eur J Clin Pharmacol 1995; 49: 81-8.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

TILLVÄXT



FAKTORER

Särtryck av en serie i Läkartidningen 1995

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i Läkartidningen 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprovning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag. Priset är 90 kronor. Vid köp av 11-50 ex 82 kronor, vid högre upplagor 77 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Tillväxtfaktorer

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

.....
Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
» Tillväxtfaktorer »

Telefax: 08-20 76 19